

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. September 2001 (13.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/66081 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/00

Albert-Roth-Str. 8, 06132 Halle/Saale (DE). LAND-
GRAF, Karl-Friedrich; Heinrich-Greif-Str. 37, 01217
Dresden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02500

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. März 2001 (06.03.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CN,
CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT,
LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, UA, UZ,
YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR).

(30) Angaben zur Priorität:
100 10 509.2 8. März 2000 (08.03.2000) DE
60/187,962 9. März 2000 (09.03.2000) DE

Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(71) Anmelder: AWD.PHARMA GMBH & CO.KG
[DE/DE]; Leipziger Str. 7-13, 01097 Dresden (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder: HOFFMANN, Torsten; Gutenbergstr. 10,
01445 Radebeul (DE). PIEROTH, Michael; Alte Wein-
bergstr. 33, 01689 Weinböhla (DE). ZESSIN, Gerhard;

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to novel oral pharmaceutical formulations having a variably adjustable release effect . Said formulations contain one or several sucrose fatty acid esters as exclusive release control agents, in addition to one or several active ingredients. The invention also relates to a method for the production of the formulations by fusion granulation or fusion pelletizing . The novel pharmaceutical formulations range from quick release to delayed release medicament forms.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue orale pharmazeutische Formulierungen mit variabel einstellbarem Freisetzungsverhalten, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen ein oder mehrere Saccharosefettsäureester als alleiniges freisetzungssteuerndes Mittel enthalten sowie Verfahren zu ihrer Herstellung durch Schmelzgranulation oder Schmelzpelletierung. Bei den neuen pharmazeutischen Formulierungen handelt es sich um schnellfreisetzende bis retardiert freisetzende Arzneiformen.

WO 01/66081 A2

Pharmazeutische Formulierungen

Die vorliegende Erfindung betrifft neue orale pharmazeutische Formulierungen mit variabel einstellbarem Freisetzungsverhalten des

5 Wirkstoffes in Form von Granulaten, Pellets, Tabletten, Filmtabletten, Mikrotabletten, Dragees, Kapseln oder therapeutischen Systemen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung durch Schmelzgranulation oder Schmelzpelletierung.

10 Bei der Verwendung von Arzneimitteln spielt die reduzierte Einnahmehäufigkeit, im Idealfall die tägliche Einmalgabe, eine bedeutende Rolle.

Eine Tablette morgens oder abends wird regelmäßiger eingenommen als

15 mehrere Tabletten über den Tag verteilt. Diese erhöhte Patientenkompliance wirkt sich positiv auf den Heilungsprozeß aus. Zusätzlich kommt die häufig mit der verringerten Einnahmehäufigkeit einhergehende bessere Verträglichkeit des Wirkstoffes dem Patienten zugute. Letzteres hängt mit den dann erforderlichen längeren Erhalt der wirksamen Plasmakonzentration und meist

20 auch gleichmäßigeren Plasmaspiegeln zusammen, bei denen unverträgliche Spitzenwerte weitgehend vermieden werden.

In Ausnahmefällen läßt sich bereits durch die kinetischen oder dynamischen Eigenschaften eines Wirkstoffes wie beispielsweise durch eine lange

25 Eliminationshalbwertszeit eine Einmalgabe realisieren. In den allermeisten Fällen werden jedoch erst durch galenisch-technologische Maßnahmen, wie zum Beispiel durch eine verzögerte Wirkstofffreisetzung aus der Darreichungsform, wirksame Plasmaspiegel über 12 bis 24 Stunden ermöglicht.

30

In der Literatur gibt es dazu eine ganze Reihe von Prinziplösungen, die in Abhängigkeit von den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffes Vor- beziehungsweise Nachteile zeigen (Übersichtsartikel: Recent trends and progress in sustained or controlled oral delivery of some water soluble drugs, Drug Development and Industrial Pharmacy 21 (9), 1037 - 1070 (1998)).

Der Stand der Technik wird beispielsweise auch in einem der neueren Lehrbücher der pharmazeutischen Technologie wiedergegeben (Voigt, R., Pharmazeutische Technologie, Ullstein Mosby Verlag 1993, S 293 ff.).

10 Danach kann die Wirkung von Arzneistoffen durch die folgenden Maßnahmen verlängert werden:

Molekülvariationen wie Ester- oder Salzbildungen, Veränderungen der Wirkstoffmodifikation, der Teilchengröße, Wahl entsprechender Hilfsstoffe und Verfahren. Beispielhaft soll auf einzelne Möglichkeiten kurz eingegangen werden:

Matrix-Retardarzneiformen

Sie sind durch ein unlösliches, eventuell poröses Gerüst aus unverdaulichen Fetten, Wachsen, Polymeren oder auch anorganischen Matrixbildnern charakterisiert. In dieses Gerüst wird der Wirkstoff eingearbeitet. Die Wirkstofffreigabe erfolgt durch Diffusion, Erosion oder Matrixabbau.

Hydrokolloid- Retardarzneiformen

Hierbei wird der Arzneistoff in Hydrokolloidmatrices eingebettet, die beispielsweise aus Cellulosederivaten bestehen. Nach Einnahme bildet sich durch die Verdauungsflüssigkeiten ein Gel, durch welches der Wirkstoff in Abhängigkeit von Oberfläche und Gelviskosität mehr oder weniger schnell diffundiert.

Überzogene (membrankontrollierte) Retardarzneiformen

Wirkstoffpartikel oder Arzneiformen werden hierbei von einer Barriere umhüllt.
Die Diffusion durch die Diffusionsbarriere bestimmt, wie schnell die

- Wirkstofffreisetzung erfolgt. Zur Erhöhung der Diffusionsgeschwindigkeit
5 können Weichmacher oder Porenbildner zugesetzt werden.

Einfluß der spezifischen Oberfläche

- Bei schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen besteht im allgemeinen eine
deutliche Abhängigkeit zwischen Auflösungsgeschwindigkeit und spezifischer
10 Oberfläche. Durch gezielte Kristallisation des Wirkstoffes, durch Sieben oder
Mahlen kann eine definierte Kornverteilung und damit eine bestimmte
spezifische Oberfläche eingestellt werden. Je größer die Partikel sind, desto
kleiner ist die spezifische Oberfläche und desto langsamer ist die
Wirkstofffreisetzung.

15

Mischformen aus Diffusion, Erosion, Lösevorgängen

- Des weiteren sind Arzneiformen bekannt, deren verzögerte
Wirkstofffreisetzung auf Kombination aus Diffusion, Erosion und
Lösevorgängen beruhen.
20
Ein besonders interessantes und im Hinblick auf die Wirkstofffreisetzung sehr
variabel einsetzbares Verfahren stellt die Schmelzgranulation dar.
Unter Schmelzgranulation oder thermoplastischer Granulation ist ein Prozeß
zu verstehen, bei dem die Granulatbindung durch die Verwendung eines
25 niedrig schmelzenden Bestandteils sowie unter dem Einfluß von thermischer
Energie durchgeführt wird. (Lüdemann, J.; APV- Kurs 231 vom 17.-18-
06.1996)

- Es werden hierbei zwei Subtypen unterschieden.
30 Beim Subtyp Feuchtgranulation ist die Prozeßtemperatur größer als der
Schmelzpunkt des bindenden Bestandteils. Dieser liegt bei der Granulation

als flüssiger oder halbfester Bestandteil vor. An die Stelle der Trocknung tritt bei der Schmelzgranulation das Abkühlen.

Vom Subtyp Sintergranulation spricht man, wenn die Prozeßtemperatur nicht
5 den Schmelzpunkt des bindenden Bestandteils erreicht. Hierbei findet nur ein lokales Schmelzen an der Partikeloberfläche statt, so daß die Oberflächen ineinander diffundieren (Voigt, R.; Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie, S. 159 (1984)).

10 Bei dem niedrigschmelzenden Bestandteil kann es sich um einen wirksamen Bestandteil oder einen Hilfsstoff handeln. Die Schmelzpunkte der Substanzen liegen aus Stabilitätsgründen in der Regel über 35°C. Am häufigsten werden Stoffe mit Schmelzpunkten im Bereich 50 - 90°C verwendet.

Bekannte Wirkstoffe als schmelzbare Substanzen sind Phenylsalicylat,
15 Ibuprofen, α -Liponsäure und Meproamat.

Als schmelzbare Hilfsstoffe werden wasserlösliche, quellbare und lipophile Substanzen eingesetzt. Als hydrophile zum Beispiel Macrogol, Polyvidon und Polymethacrylsäure-Derivate.

Kohlenwasserstoffe (Paraffin), Wachse, Fette und Fettsäuren sind Beispiele
20 für eingesetzte lipophile Hilfsstoffe.

(Flanders, P.; Dyer, G.A.; Jordan, D.; Drug Dev. Ind. Pharm. 13 (&), 1001 - 1022 (1987); Schaefer, T.; Holm, P.; Kristensen, H.G.; Drug Dev. Ind. Pharm. 16, 1249 - 1277 (1990); McTaggart, C.M. et. al.; Int. J. Pharm. 19, 139 - 148 (1984); Kinget, R.; Kemel, R.; Acta Pharm. Technol. 31, 57 (1985))

25

Die Schmelzgranulation wird in der Regel in Wirbelschichtgranulatoren, Zentrifugalwirbelschichtgeräten oder schnelllaufenden Intensivmischern durchgeführt. Besonders der Einsatz von letzteren hat verfahrenstechnische Vorteile, da eine kostenintensive Luftaufbereitung entfallen kann. Gegenüber
30 konventionellen Granulierungsmethoden mit organischen Lösungsmitteln entfallen dabei Aufwendungen für Ex- Schutz und Lösungsmittelrückgewinnung. Auch

Restlösungsmittel im Produkt entfallen. Gegenüber der wäßrigen Granulation entfallen energieaufwendige Trocknungsprozesse. Hierbei wird die Verwendung von sogenannten Eintopfssystemen favorisiert.

- 5 Allgemein kann der Prozeß zur Schmelzgranulation wie folgt dargestellt werden:



Die Zugabe des schmelzbaren Bindemittels kann fest oder flüssig, das heißt im geschmolzenen Zustand, erfolgen.

- 10 Bei fester Zugabe wird der schmelzbare Stoff während des Prozesses zum Schmelzen gebracht, deshalb wird diese Methode auch Aufschmelzmethode genannt.

- Bei letzterer Methode werden entweder die festen Bestandteile vorgelegt, zu denen das flüssige Bindemittel zugegeben wird oder entsprechend der sogenannten Fusionsmethode, es wird das flüssige Bindemittel vorgelegt und die Feststoffe eingerührt. Dazu erfolgt das Aufheizen vor der Bindemittelzugabe.

- 20 Die Energiezuführung kann bei Intensivmischern auf verschiedenen Wegen erfolgen:
- mechanische Energie durch Mischwerkzeuge und Zerhacker
 - Kontaktwärme über Mantel

- Strahlungsenergie durch IR oder Mikrowelle
- Warmlufteintrag in Produktbett

5 Auch aus der Patentliteratur sind eine Vielzahl von Verfahren zur Herstellung derartiger Formulierungen bekannt.

Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung, die auf dem Wege der Schmelzgranulation hergestellt werden können, werden beispielsweise beschrieben in DE 24 26 812, EP 351 580, EP 654 263, EP 672 416, EP 729 751 und WO 93/18753.

10 WO 93/18753 beschreibt ein Prozeß, bei dem zu hergestellten Pellets zu einem späteren Zeitpunkt der Herstellung wasserunlösliche, hydrophobe, wachsähnliche Substanzen bei einer Temperatur zugegeben werden, bei der diese Substanzen schmelzen und zum Coating der Pellets führen. Diesen Prozeß nennt man "hot melt coating".

15

Unter der Voraussetzung der Thermostabilität aller am Prozeß beteiligten Ausgangsstoffe unter den vorherrschenden Prozeßbedingungen ist die Schmelzgranulation eine interessante Alternative zu anderen Granulationsmethoden wie zum Beispiel dem Granulieren mit organischen Lösungsmitteln oder dem Granulieren mit Wasser.

20

Die Schmelzpelletierung stellt hierbei eine Sonderform der Prozeßführung dar, bei der Granulatpartikel weitgehend einheitlicher Größe und ausgerundeter Form gefertigt werden.

25

Trotz der Anzahl der bekannten schmelzbaren Hilfsstoffe sind nur wenige Hilfsstoffe mit abgestuftem HLB- Wert (Hydrophilic-Lipophilic-Balance-Wert) beschrieben, die sich für Schmelzgranulations- oder Schmelzpelletisierungsprozesse besonders eignen.

30

Vertreter der wenigen Hilfsstoffe mit abgestuftem HLB- Wert sind hydrierte Speisefette, die unter der Handelsbezeichnung Gelucire geführt werden oder

- 5 die Sorbitolfettsäureester, die z.B. als Span bekannt sind. Auch diese jedoch decken nicht den breiten HLB- Bereich von 1 bis 16 ab.

- Mit den klassischen schmelzbaren Hilfsstoffen können in der Regel Freisetzungsabstufungen nur über die Wahl des Retardierungsmittels
- 10 beziehungsweise dessen Menge vorgenommen werden. Oftmals läßt sich ein Bindemittel nur in Kombination mit einem anderen schmelzbaren Bindemittel, wie Polyethylenglycol, verarbeiten, da seine Granulatbildungskapazität allein nicht ausreicht. Diese Bindemittel erfordern zudem den Zusatz von Gleit- oder Formtrennmitteln. Einige haben eine wachsartige Konsistenz.
- 15 Bei den bekannten Verfahren zur Schmelzgranulation müssen oftmals die entstandenen und erstarrten Granulate einer aufwendigen Siebung zur Zerkleinerung unterzogen werden.

- Bei dem Prinzip der Retardierung mittels einer Umhüllung (Coating) wird
- 20 aufgrund der teilweise spröden, aber auch der relativ dünnen Filmhüllen beim Verpressen oft eine Zerstörung der Filmhüllen beobachtet, es sei denn, daß mit einer relativ hohen Außenphase dem gegengesteuert wird. Bei Zerstörung der Filmhülle erhöht sich die Wirkstofffreisetzung der Tabletten. Das bedeutet, daß die Wirkstofffreisetzung dieser Tabletten meist preßkraftabhängig ist.
- 25 Oftmals wird bei diesem Verfahren die Wirkstofffreisetzung über die aufgesprühte Menge während der Herstellung eingestellt.
- In Abhängigkeit von der Filmbildung und der Porosität kann es während der Lagerung zu Veränderungen bei der Wirkstofffreisetzung kommen , beispielsweise durch Nachhärten.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht deshalb darin, orale pharmazeutische Formulierungen mit variabel einstellbarem Freisetzungsverhalten, das heißt von schnell bis retardiert freisetzend bereitzustellen. Bei den modifiziert oder retardiert freisetzenden Arzneiformen
5 sollen sowohl nicht zerfallende Arzneiformen (sogenannte „single units“), bevorzugt aber schnell zerfallende und modifiziert oder retardiert aus den Granulaten freisetzende Arzneiformen (sogenannte "multiple units") hergestellt werden können.

10 Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung derartige Retardformulierungen insbesondere durch Schmelzgranulation oder Schmelzpelletierung bereitzustellen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung werden neue orale
15 pharmazeutische Formulierungen mit variabel einstellbarem Freisetzungsverhalten bereitgestellt, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen ein oder mehrere Saccharosefettsäureester als alleiniges freisetzungssteuerndes Mittel enthalten.

Bei den neuen pharmazeutischen Formulierungen handelt es sich um
20 schnellfreisetzende bis retardiert freisetzende Arzneiformen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutische Formulierungen können in Form von Granulaten, Pellets, Tabletten, Filmtabletten, Mikrotabletten, Dragees, Kapseln sowie als therapeutische Systeme verabreicht werden.

25

Überraschenderweise sind Saccharosefettsäureester in der Lage, die Wirkstofffreisetzung in der gewünschten Art zu steuern und darüber hinaus die technologischen Eigenschaften bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen durch Schmelzgranulation oder
30 Schmelzpelletierung zu verbessern.

- Saccharosefettsäureester sind unter anderem auch dazu geeignet, den Wirkstoff ohne Zusatz anderer Hilfsstoffe zu granulieren. Dadurch ist eine Bruttomassen-reduzierung im Vergleich zu anderen Verfahren, in denen
- 5 mehrere schmelzbare Retardierungs- beziehungsweise Bindemittel eingesetzt werden müssen, möglich.
- Saccharosefettsäureester, besonders Stearate mit niedrigem HLB-Wert können gleichzeitig als Gleit- und Formtrennmittel verwendet werden.
- 10 Saccharosefettsäureester sind nichtionische Tenside, die aus Mono-, Di-, Tri- und Polyestern der Saccharose als hydrophilem Bestandteil und aus gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren als lipophilen Bestandteil bestehen. Durch Variation des Veresterungsgrades und der Art der Fettsäuren lassen sich Saccharosefettsäureester mit unterschiedlichen HLB-Werten herstellen,
- 15 die Einfluß auf die biopharmazeutischen Eigenschaften, insbesondere die Wirkstofffreisetzung, die Stabilität der hergestellten pharmazeutischen Formulierung sowie auf das technologische Verhalten haben.
- Sie sind nicht toxisch, bioabbaubar, geschmacks- und geruchlos sowie lagerstabil.
- 20 Die Saccharosefettsäureester mit einem Schmelzpunkt von $> 30^{\circ}\text{C}$ liegen bei Raumtemperatur im festen Aggregatzustand vor und haben einen HLB- Wert von 1- 16.
- Saccharosefettsäureester werden beispielsweise auch unter den
- 25 Bezeichnungen Sugarester oder Sucroseester unter anderem von den Firmen Mitsubishi (Markenname Ryoto), Gattefosse oder Sisterna oder anderen vertrieben.
- Saccharosefettsäureester sind in der Literatur bekannt, so werden diese
- 30 gemäß US 4 844 067 zur Verbesserung der Oberfläche von Seidenfasern

sowie in WO 93/17667 als Geschmacksverbesserer in pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt.

- Ihre Hauptanwendung liegt im Bereich der Lebensmittelindustrie. So werden
- 5 Saccharosefettsäureester z.B. zur Verbesserung der Mischung von Kaugummimassen verwendet, gegen Entmischung und Denaturierung von Fertiggetränken, bei Zuckerraffination, bei Kondensmilch und Kaffeeweißern eingesetzt.
- 10 Bei der Herstellung von Weizenmehlprodukten werden Saccharosefettsäureester beispielsweise als Stabilisatoren, zur Verbesserung der Textur, zur Vermeidung von Anbackungen und Kleben verwendet. Bei Milchprodukten zur Stabilisierung von Emulsionen und Vermeidung vom Proteinabbau. Saccharosefettsäureester verbessern das
- 15 Kristallisationsverhalten, sind wirkungsvolle Emulgatoren und erniedrigen die Viskosität bei der Herstellung von Fetten und Ölen.

- In US 3 896 238, US 4 150 114 und US 4 046 886 wird die Verwendung von Saccharosefettsäureestern in Kombination mit Alkylsulfoxid oder
- 20 Phosphoroxiden in pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verbesserung der Penetration der aktiven Substanz durch die Haut aufgezeigt. Als spezielle Saccharosefettsäureester werden beispielsweise genannt: Saccharosemonooctanat, -monolaurat, -monopalmitat, -monostearat als auch die Di- und Triester dieser Verbindungen.
- 25 In JP 81 75 437 wird die Verwendung von Saccharosefettsäureestern mit einem HLB-Wert von 1 bis 5 als Grundlage für Suppositorien offenbart.

- In WO 88/06880 wird der Einsatz von Saccharosefettsäureester in topischen Applikationen beansprucht, wobei Mischungen von Mono- und
- 30 Dialkylsaccharoseester mit einem HLB-Wert von 8 bis 16 zur Verbesserung der Penetration durch die Haut eingesetzt werden.

Bevorzugt werden Saccharosecocoat, Saccharoserizinoleat, Saccharoselaurat und Saccharosestearat verwendet.

- 5 Saccharosefettsäureester werden auch insbesondere in kosmetischen Produkten verwendet (FR 2 421 605, JP 81 24 034, JP 81 55 306).

In DE 40 03 844 werden pharmazeutische Zusammensetzungen beschrieben, die neben dem Wirkstoff Cyclosporin einen Fettsäuresaccharidmonoester und
10 ein Verdünnungsmittel oder Trägerstoff enthalten.

Diese Zusammensetzungen ermöglichen eine Reduzierung der zur Erzielung einer wirksamen Therapie erforderlichen Ciclosporin-Dosierungsspiegel und führen damit zur Verringerung von unerwünschten Nebenwirkungen.

Als Fettsäuresaccharidmonoester sind hierbei besonders geeignet:

- 15 C₆₋₁₄-Fettsäuredisaccharidmonoester und C₈₋₁₈-Fettsäuretrisaccharidmonoester.

In WO 93/00093 wird eine neue Retardformulierung für Diltiazem in Form von Sphroiden beansprucht, die sich zusammensetzt aus dem Wirkstoff, einem
20 Benetzungsmittel (wetting agent) und einer Polymerumhüllung zur Steuerung der Freisetzung. Als Benetzungsmittel werden Saccharosefettsäureester eingesetzt. Die eigentliche Retardierung erfolgt mittels eines Polymers. Dabei wird das Benetzungsmittel mit dem Wirkstoff mittels Extrusion oder mittels Granulation mit organischen Lösungsmitteln verarbeitet. Das Coating der
25 Extrudate erfolgt mit herkömmlichen Polymeren.

Als Benetzungsmittel werden beispielsweise auch C₁₂-C₂₀-Fettsäureester der Saccharose oder Xylose genannt.

In DE 198 40 152 wird eine Retardformulierung beansprucht, welche
30 Calciumvalproat, mindestens ein Acrylpolymer und mindestens ein Zuckerester enthält, wobei durch das eingesetzte Acrylpolymer die

gewünschte Retardierung erzielt wird. Es wird aufgezeigt, daß der Zuckerester allein keine nennenswerte Retardierung bewirkt.

Die Eignung von Saccharosefettsäureestern in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen als alleiniges freisetzungssteuerndes Mittel war um so überraschender, da diese Saccharosefettsäureester zum einen schon seit längerem bekannt sind und zum anderen sich damit orale pharmazeutische Formulierungen mit variabel einstellbarem Freisetzungsverhalten auf einfache Art herstellen lassen.

10

Die erfindungsgemäß verwendeten Saccharosefettsäureester sind Ester von Saccharose mit gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren oder Gemische davon. Besonders geeignet sind C₁₂ – C₂₂-Fettsäuren.

Bevorzugt werden Saccharosestearate, Saccharosepalmitate, Saccharoselaurate, Saccharosebehenate und Saccharoseoleate mit einem HLB-Wert von 1 – 16 verwendet.

Der Schmelzpunkt oder Schmelzbereich der erfindungsgemäß verwendeten Saccharosefettsäureester liegt zwischen 30 – 200 °C.

Bevorzugt werden Saccharosefettsäureester mit einem Schmelzpunkt oder Schmelzbereich von 40 – 150 °C eingesetzt.

Ein wesentlicher Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass das gewünschte Freisetzungsverhalten der neuen pharmazeutischen Formulierungen über Typ und Anteil des oder der eingesetzten Saccharosefettsäureester beziehungsweise über die Verfahrensparameter des Herstellungsverfahrens gesteuert werden kann.

Saccharosefettsäureester mit niedrigem HLB-Wert werden bevorzugt für die Erlangung einer retardierten Freisetzung eingesetzt.

Saccharosefettsäureester mit hohem HLB-Wert eignen sich bevorzugt für ein schnelles oder modifiziertes Freisetzungsverhalten.

Die Saccharosefettsäureester können in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen mit einem Anteil von 1 bis 95 Gew.-%, bezogen auf den zu granulierenden Anteil (Innenphase) in der Rezeptur
5 vorhanden sein. Bevorzugt wird ein Anteil zwischen 5 und 50 Gew.-% eingesetzt. Neben Saccharosefettsäureester können in der Innenphase der Wirkstoff allein oder Gemische des Wirkstoffs mit einem oder mehreren pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen vorliegen.

10 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß Granulate oder Pellets, die entweder Saccharosefettsäureester im Granulat enthalten oder die kein Saccharosefettsäureester enthalten mit Saccharosefettsäureester umhüllt sein können.

Der Anteil an Saccharosefettsäureester in der Umhüllung beträgt 1 – 60
15 Gew.-%, bevorzugt 3 – 20 Gew.-% bezogen auf die umhüllte Arzneiform.

Die Saccharosefettsäureester können allein oder gegebenenfalls auch in Kombination mit anderen schmelzbaren Hilfsstoffen verwendet werden. Teilweise ist für den Prozeß der Zusatz von einem oder mehreren Hilfsstoffen,
20 wie Weichmacher von Vorteil. Über die Einbettung von sogenannten Porenbildnern, das sind Hilfsstoffen mit bestimmten Eigenschaften, wie zum Beispiel charakteristischer Löslichkeit oder Quellbarkeit, während des Schmelzgranulier- beziehungsweise Schmelzpelletierprozesses ist eine weitere Modifizierung der Wirkstofffreisetzung möglich.

25

Die erfindungsgemäßen oralen pharmazeutischen Formulierungen können als Wirkstoffe sowohl gut wasserlösliche bis praktisch wasserunlösliche Verbindungen enthalten.

30 Wirkstoffe folgender Indikationsgruppen sind hierfür geeignet, wobei die Aufzählung nicht abschließend ist:

Analeptika/Antihypoxämika (wie Coffein), Analgetika/Antirheumatika (wie Diclofenac, Morphin, Tramadol, Tilidin, Flupirtin), Antiallergika (wie Azelastin, Pseudoephedrin), Antiarrhythmika, wie Chinidin, Disopyramid, Diltiazem, Verapamil), Antidementiva (Nootropika) (wie Piracetam, Nicergolin, Xantinonicotinat, Pentifyllin, Vincamin), Antidiabetika (wie Glibenclamid), Antiemetika/Antivertiginosa (wie Betahistindimesilat, Dimenhydrinat), Antiepileptika (wie Carbamazepin, Valproinsäure, Calciumvalproatdihydrat, Retigabin), Antihypertonika (wie Talinolol, Fosinopril, Doxazosin, Metoprolol, Nifedipin), Antihypotonika (wie Norfenefrin-HCl, Dihydroergotaminmesilat), Broncholytika/Antiasthmatica (wie Salbutamol, Terbutalinsulfat, Theophyllin), Diuretika (wie Furosemid, Piretanid), durchblutungsfördernde Mittel (wie Buflomedil, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin), Koronarmittel (wie Glyceroltrinitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin), Lipidsenker (wie Bezafibrat, Fenofibrat, Xantinol), Migränemittel (wie Sumatriptan), Muskelrelaxantia, Parkinsonmittel u. andere Mittel gegen extrapyramidale Störungen (wie Levodopa/Benserazid, Levodopa/Carbidopa), Psychopharmaka (wie Amitriptylin-HCl, Venlafaxin-HCl, Thioridazin-HCl, Lithiumcarbonat, Lithiumacetat); Thioctsäure oder R-Thioctsäure und ihre Salze, wie Dexlipotam.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen enthalten vorzugsweise Flupirtin, Tramadol, Nifedipin, Carbamazepin, Calciumvalproat oder Retigabin.

25

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen können entsprechend der vorliegenden Erfindung durch Schmelzgranulation oder Schmelzpelletierung hergestellt werden.

Hierbei wird beispielsweise in einem schnellaufenden Mischer das Gemisch aus dem Wirkstoff und einem oder mehreren Saccharosefettsäureestern, gegebenenfalls mit den anderen Hilfsstoffen unter Rühren erwärmt. Die

30

Erwärmung kann entweder mittels Heizmantel, mit Mikrowelle, Strahlungsenergie oder aber über den Energieeintrag des Rührers erfolgen.

Wenn die Schmelztemperatur des jeweilig verwendeten
5 Saccharosefettsäureesters im Gemisch erreicht oder deren Oberfläche
erweicht oder angeschmolzen wird, beginnt die Granulation. Aufgrund der
einsetzenden Agglomeration und der damit verbundenen Erhöhung der
Reibung steigt die Leistungsaufnahme des Rührmotors.
Der Granulationsabbruch erfolgt in der Regel, wenn die Leistungsaufnahme
10 expotentiell beginnt zu steigen. Danach wird das warme Schmelzgranulat
entweder aus dem Mischer ausgetragen und in dünnen Schichten bei
Raumtemperatur abgekühlt oder aber mit geeigneter Kühlung (z.B.
Kühlmantel) im Mischer eventuell unter Rühren abgekühlt.
Erfindungsgemäß besteht auch die Möglichkeit der Zugabe der
15 Saccharosefettsäureester im geschmolzenen Zustand.

Überraschenderweise wird dabei eine sehr enge Granulatgrößenverteilung
erreicht. Die Granulat- beziehungsweise Pelletpartikel besitzen je nach
Prozeßführung eine nahezu gerundete und glatte Oberfläche.
20 Ebenso ist die Verwendung anderer aufheizbarer Geräte, wie
Wirbelschichtgranulator, Rotorgranulator möglich.

Die so hergestellten Granulate können gegebenenfalls über ein Sieb klassiert
25 werden, eventuell mit Hilfsstoffen der Außenphase gemischt und
beispielsweise zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt werden.
Als Hilfsstoffe der Außenphase können pharmazeutisch übliche Spreng-
beziehungsweise Zerfallshilfsmittel, Füllstoffe, Formtrennmittel oder ähnliches
verwendet werden. In der Regel kann auf den Einsatz von Formtrennmitteln
30 bei Verwendung von Saccharosestearaten niedrigen HLB- Werts verzichtet
werden, da Saccharosestearate mit niedrigem HLB- Wert selbst auch gute
Formtrennmittel darstellen.

Je nach dem pharmazeutisch- technologischen Ziel können so beispielsweise schnellfreisetzende oder modifiziert bis retardiert freisetzende
5 Formulierungen, (multiple units oder single unit) hergestellt werden.

Des weiteren wurde überraschend gefunden, daß die Saccharose-
fettsäureester als Hilfsstoffe zum "hot melt coating" geeignet sind.
10 Dazu wird zu einem bereits hergestellten und erstarrten Schmelzgranulat
nochmals eine Menge Saccharosefettsäureester gleichen oder abweichenden
Typs zugegeben und die Mischung nochmals über den Schmelzpunkt
beziehungsweise die Erweichungstemperatur des zugegebenen
Saccharosefettsäureesters erwärmt. Dabei erfolgt ein Überzug der Schmelze
15 des Saccharosefettsäureesters über das Schmelzgranulat.
Das Coating kann ebenso im Beisein eines Weichmachers erfolgen.
Ebenso können saccharosefettsäureesterfreie Granulate oder reine Wirkstoffe
in der beschriebenen Art und Weise überzogen werden.

20 Die Vorteile dieses Verfahrens liegen darin, daß zum einen durch den
Überzug eine ausreichende Freisetzungsteuerung, besonders Retardierung
bereits mit geringeren Anteilen an Saccharosefettsäureestern erreicht wird.
Zum anderen wird die Oberfläche der so hergestellten Granulate oder Pellets
geglättet.

25 Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass mit diesem Verfahren auf einfache
Weise magensaftresistente Überzüge herstellbar sind. Damit besteht die
Möglichkeit, die Wirkstofffreisetzung im sauren pH-Bereich stark zu
verzögern aufgrund der praktischen Unlöslichkeit der
30 Saccharosefettsäureester in wäßrigen und sauren Medien.

Das „powder coating“ stellt hierbei eine besondere Form des „hot melt coatings“ dar. Hierbei werden zum einen die gut rieselfähigen Saccharosefettsäureester mit Hilfe einer geeigneten Pulverzuführung, wie

- 5 powder feeder, und andererseits ein Weichmacher wie Triethylcitrat zu den vorgelegten Ausgangsstoffen zudosiert.

Dieses Verfahren zeichnet sich durch hohe Kosten- und Zeitersparnis aus, es sind gegenüber konventionellen wäßrigen Coating-Verfahren keine Trocknungsprozesse erforderlich.

- 10 Insbesondere eignen sich derartig hergestellte pharmazeutische Formulierungen für wasserempfindliche Wirkstoffe, wie Na-Valproat.

Die nachfolgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher
15 erläutern ohne diesen einzuschränken.

Beispiel 1:

Tramadolhydrochlorid mit 50% Saccharosestearat HLB-Wert 1

20

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Tramadolhydrochlorid	400g
Saccharosestearat S- 170	400g

- Parameter:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	55,0°C

- 25 Die Ausgangsstoffe werden in einem Intensivmischer vom Typ GP1 der Fa. Aeromatic- Fielder bei der entsprechenden Manteltemperatur unter Rühren erwärmt. Bei Erreichen einer bestimmten Produkttemperatur beginnt der Granulationsprozeß. Nach Erreichen eines Anstiegs der Leistungsaufnahme des Rührmotors und einem plötzlichen Produkttemperaturanstieg wird die

Granulation abgebrochen und das Produkt ausgetragen, über ein Sieb der Maschenweite 1,4 mm gegeben und bei Raumtemperatur abgekühlt.

5 - Auswertung: Wirkstofffreisetzung

Zeit in min	30	60	120	180	240	360	480
Freisetzung in % in 0,1N HCl	74,03	89,40	95,75	95,57	97,61	98,58	97,87
In Puffer pH 6,8	78,99	89,29	93,99	93,37	94,26	96,5	96,88

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 1

10

Beispiel 2:

Flupirtinmaleat mit 30% Saccharosestearat HLB-Wert 1

15 - Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Flupirtinmaleat	240,0 g
Saccharosestearat S-170	102,9 g

- Parameter:

Ansatzmenge	342,9 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	61,2°C

20 - Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1.

Beispiel 3:

25 Nifedipin mit 30% Saccharosestearat HLB-Wert 1

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Nifedipin	560 g
Saccharosestearat S- 170	240 g

30

19

- Parameter:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	58°C

- Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1.

5

- Auswertung: Wirkstofffreisetzung

Zeit in h		1	2	4	6	8	24
Freisetzung in % in gereinigtem Wasser/1,25% SDS		2,14	3,76	5,84	8,42	10,72	25,91

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 2

10

Beispiel 4:Nifedipin mit 30% Saccharosepalmitat HLB-Wert 1

15

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Nifedipin	560 g
Saccharosepalmitat P- 170	240 g

- Parameter:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	52°C

20

- Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1.

- Auswertung: Wirkstofffreisetzung

Zeit in h		1	2	4	6	8	24
Freisetzung in % in gereinigtem Wasser/1,25% SDS		4,08	7,32	11,5	16,65	21,71	49,04

25

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 3

Beispiel 5:

Tabletten aus Schmelzgranulat von Nifedipin mit 30% Saccharosestearat
HLB-Wert 5

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Nifedipin	560 g
Saccharosestearat S-570	240 g

- Parameter für Granulierung:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	70°C

- Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1.

- Parameter für Tablettierung :

Das Granulat wurde im Anschluß mit Tablettierwerkzeug rund, 6 mm Durchmesser, mitteligewölbt zu Tabletten mit einer Bruttomasse von 71,4 mg verpreßt.

- Auswertung: Wirkstofffreisetzung

Zeit in min	30	60	120	180	240
Freisetzung in % in gereinigtem Wasser / 1,25% SDS	19,85	42,44	78,30	96,61	102,88

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 4

Beispiel 6:

Tabletten aus Schmelzgranulat von Nifedipin mit 50% Saccharosestearat
HLB-Wert 9 und 2,5% Saccharosestearat HLB-Wert 1

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Nifedipin	400 g
Saccharosestearat S- 970	380 g
Saccharosestearat S- 170	20 g

- Parameter für Granulierung:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	65°C

5

- Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1

- Parameter für Tablettierung :

Das Granulat wurde mit Tablettierwerkzeug rund, 6mm Durchmesser,
mittelgewölbt zu Tabletten mit einer Bruttomasse von 100 mg verpreßt.

10

- Auswertung Wirkstofffreisetzung:

Zeit in min	30	60	120	180	240
Freisetzung in % in gereinigtem Wasser / 2,5% SDS	20,10	40,37	73,26	94,14	102,93

15 Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 5

Beispiel 7:20 Carbamazepin mit 10% Saccharosestearat HLB-Wert 1

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Carbamazepin	720 g
Saccharosestearat S- 170	80 g

- Parameter:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	55°C

25

- Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1

- Auswertung: Wirkstofffreisetzung

Zeit in min	30	60	120	180	240	360	480
Freisetzung in % in modifiziertem Darmsaft	10,68	20,06	38,08	51,45	62,47	73,89	81,58

- 5 Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 6

Beispiel 8:

- 10 Carbamazepin mit 30% Saccharosestearat HLB-Wert 9

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Carbamazepin	560 g
Saccharosestearat S- 970	240 g

- Parameter:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	68°C

15

- Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1
- Auswertung: Wirkstofffreisetzung

Zeit in min	30	60	120	180	240	360	480
Freisetzung in % in modifiziertem Darmsaft	26,09	42,27	62,65	80,58	87,38	96,56	100,84

20

- Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 7

Beispiel 9:

25

Carbamazepin mit 50% Saccharosebehenat HLB-Wert 3 und 2,5% Triethylcitrat

30

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Carbamazepin	400 g
Saccharosebehenat B- 370	380 g
Triethylcitrat	20 g

5 - Parameter:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	50°C

In einem Intensivmischer vom Typ GP1 der Fa. Aeromatic- Fielder werden die Ausgangsstoffe Carbamazepin und Triethylcitrat gemischt. Nach 1 min Mischzeit wird Saccharosebehenat B- 370 zugegeben und die Mischung bei einer Manteltemperatur von 50,0°C unter Rühren erwärmt. Nach Erreichen einer bestimmten Produkttemperatur, bei der ein Leistungsanstieg zu beobachten ist, wird das Granulat über ein Sieb der Maschenweite 1,4 mm gegeben und auf Raumtemperatur abgekühlt.

15 **Beispiel 10:**

Tabletten aus Schmelzgranulat von Carbamazepin mit 30% Saccharosestearat HLB-Wert 9

20

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Carbamazepin	560 g
Saccharosestearat S-970	240 g

- Parameter für Granulierung:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	68°C

25

- Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1

- Parameter für Tablettierung:

Das Granulat wird ohne weitere Zusätze mit Tablettierwerkzeug rund, 13 mm Durchmesser, flach zu Tabletten mit einer Bruttomasse von 571 mg mit einer Druckfestigkeit von 25 N verpreßt.

- Auswertung: Wirkstofffreisetzung

Zeit in min	30	60	120	180	240	360	480
Freisetzung in % in modifiziertem Darmsaft	5,36	8,04	13,78	17,89	21,01	27,31	32,08

10

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 8

Beispiel 11:

15

Carbamazepin mit 20% Saccharosestearat HLB-Wert 2

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Carbamazepin	640 g
Saccharosestearat S- 270	160 g

- Parameter:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	54°C

- Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1

Beispiel 12:

25

Calciumvalproatdihydrat mit 35% Calciumhydrogenphosphat und 30% Saccharosestearat HLB-Wert 1

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Calciumvalproatdihydrat	280 g
Calciumhydrogenphosphat	280 g
Saccharosestearat S- 170	240 g

30

- Parameter:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	53°C

- 5 - Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1, wobei der Wirkstoff Calciumvalproatdihydrat mit Calciumhydrogenphosphat vorgelegt werden.

- Auswertung: Wirkstofffreisetzung

Zeit in min	60	240	480
Freisetzung in % in pH 3,0	64,89	75,63	85,02
Freisetzung in % in pH 6,8	36,85	61,26	71,60

10

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 9

Beispiel 13:

15

Tabletten aus Schmelzgranulat von Calciumvalproatdihydrat und 30% Saccharosestearat HLB-Wert 1

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Calciumbvalproatdihydrat	560 g
Saccharosestearat S- 170	240 g

20

- Parameter für Granulierung:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	55°C

- Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1

25

- Parameter für Tablettierung:

Das Granulat wird mit Tablettierwerkzeug oblong, 23 mm lang, 9 mm breit zu Oblongtabletten mit einer Bruttomasse von 951 mg und einer Druckfestigkeit von 65 N verpreßt.

30

- Auswertung: Wirkstofffreisetzung

Zeit in min	60	240	480
Freisetzung in % in pH 3,0	4,96	9,14	13,66
Freisetzung in % in pH 6,8	92,93	98,57	99,43

5

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 10

Beispiel 14:

10

Tabletten aus Schmelzgranulat von Calciumvalproatdihydrat und 30% Saccharosestearat HLB-Wert 9

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Calciumvalproatdihydrat	560 g
Saccharosestearat S- 970	240 g

15

- Parameter für Granulierung:

Ansatzmenge	800 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	65°C

- Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1

20

- Parameter für Tablettierung:

Das Granulat wird mit Tablettierwerkzeug oblong, 23 mm lang, 9 mm breit zu Oblongtabletten mit einer Bruttomasse von 951 mg und einer Druckfestigkeit von 50 N verpreßt.

25

- Auswertung: Wirkstofffreisetzung

Zeit in min	60	240	480
Freisetzung in % in pH 3,0	16,89	56,55	87,96
Freisetzung in % in pH 6,8	1,75	2,77	4,34

30 Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 11 a

Vergleich der Wirkstofffreisetzung der Calciumvalproatrezepturen in pH 3,0
siehe Anlage 11 b

- 5 Vergleich der Wirkstofffreisetzung der Calciumvalproatrezepturen in pH 6,8
siehe Anlage 11 c

Beispiel 15:

10

Retigabin mit 20% Saccharosestearat HLB-Wert 1

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Retigabin	800 g
Saccharosestearat S- 170	200 g

- 15 - Parameter

Ansatzmenge	1000 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	52°C

- Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1

- 20 - Auswertung : Wirkstofffreisetzung

Zeit in min	30	60	120	180	240	360	480
Freisetzung in % in 0,1N HCl	37,23	56,71	75,81				
in Puffer pH 6,8/1 % Texapon	5,71	8,77	13,82	15,79	23,60	27,99	35,62

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 12

25

Beispiel 16:

Retigabin mit 20% Saccharosestearat HLB-Wert 2

- 30 - Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Retigabin	400 g
Saccharosestearat S- 270	100 g

- Parameter

Ansatzmenge	500 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	55°C

- Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1

5 - Auswertung Wirkstofffreisetzung:

Zeit in min	15	30	60	120	180	240	360	480
Freisetzung in % in 0,1 N HCl	42,28	62,58	83,53	100,97				
Freisetzung in % in Puffer pH 7,5		11,82	20,77	34,41	44,94	52,74	61,63	66,37

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 13

10

Beispiel 17:

Retigabin mit 20% Saccharosestearat HLB-Wert 1 und 10% Saccharosestearat HLB-Wert 9

15

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Retigabin	210 g
Saccharosestearat S- 170	60 g
Saccharosestearat S- 970	30 g

- Parameter

Ansatzmenge	300 g
Rührerdrehzahl	500 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	65°C

20 - Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1

- Auswertung Wirkstofffreisetzung:

Zeit in min	15	30	60	120	180	240	360	480
Freisetzung in % in 0,1 N HCl	71,49	85,13	97,93	102,82				
Freisetzung in % in Puffer 6,8		31,02	36,93	51,97	61,25	70,63	79,01	78,77

Wirkstofffreisetzung siehe Anlagen 14 a

- 5 Vergleich der Wirkstofffreisetzungen von Retigabinrezepturen in 0,1 N HCl
siehe Anlage 14 b

Vergleich der Wirkstofffreisetzungen von Retigabinrezepturen in Puffer pH 6,8
siehe Anlage 14 c

10

Beispiel 18:

- 15 Tabletten aus Schmelzgranulat mit Retigabin, 20% Saccharosestearat HLB-
Wert 1 und 10% Croscarmellose-Natrium

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Retigabin	800 g
Saccharosestearat S- 170	200 g

- Parameter für Granulierung:

20

Ansatzmenge	1000 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	52°C

- Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1

- Parameter für Tablettierung:

25

Substanz	Einwaage
Retigabin retard – Granulat (s.o.)	270 g
Croscarmellose-Natrium	30 g

Die Tablettiermischung wird mit Tablettierwerkzeug rund, Durchmesser 9mm,
Fase 45° , Wölbungsradius R13 zu Tabletten verpreßt.

- 30 - Auswertung: Wirkstofffreisetzung

35

30

Zeit in min	15	30	60	120	180	240	360	480
Freisetzung in % in 0,1N HCl	40,76	81,59	96,13	100,76				
In Puffer pH 6,8 / 1%Texapon		22,20	29,80	38,95	46,49	53,58	60,85	64,69

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 15

5

Beispiel 19:

Retigabin mit 7% Saccharosestearat HLB-Wert 1

10 - Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Retigabin	372 g
Saccharosestearat S- 170	28 g

- Parameter

Ansatzmenge	400 g
Rührerdrehzahl	1300 U/min
Manteltemperatur	50°C

15 In einem Intensivmischer vom Typ GP1 der Fa. Aeromatic- Fielder werden die Ausgangsstoffe in einem speziellen, mit einem PTFE- Inliner versehenen Behälter bei einer Manteltemperatur von 50,0°C unter Rühren erwärmt. Nach dem Wiederanstieg der Leistungsaufnahme werden die Pellets entnommen und in dünnen Schichten auf Raumtemperatur abgekühlt.

20 - Auswertung : Wirkstofffreisetzung

Zeit in min	30	60	120	180	240	360	480
Freisetzung in Puffer PH 7,5/2,5%Texapon	16,62	29,85	50,39	67,14	69,35	83,20	90,96

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 16

25

Beispiel 20:

Retigabin mit 20% Saccharosestearat HLB-Wert 11

30 - Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Retigabin	320 g
Saccharosestearat S- 1170	80 g

5 - Parameter

Ansatzmenge	400 g
Rührerdrehzahl	1300 – 1100 U/min
Manteltemperatur	50°C

- Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 19

- Auswertung : Wirkstofffreisetzung

10

Zeit in min	30	60	120	180	240
Freisetzung in Puffer PH 7,5/2,5%Texapon	49,91	79,95	100,81	106,03	104,36

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 17

15 **Beispiel 21:**

Retigabin mit 20% Saccharosestearat HLB-Wert 16

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Retigabin	320 g
Saccharosestearat S- 1670	80 g

20

- Parameter

Ansatzmenge	400 g
Rührerdrehzahl	1300 – 1100 U/min
Manteltemperatur	50- 55°C

- Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 19

- Auswertung : Wirkstofffreisetzung

25

Zeit in min	30	60	120	180	240
Freisetzung in Puffer PH 7,5/2,5%Texapon	41,77	68,71	92,32	99,95	101,47

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 18

Beispiel 22:Retigabin mit 16% Saccharosestearat HLB-Wert 15

5

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Retigabin	336 g
Saccharosestearat S- 1570	64 g

10

- Parameter :

Ansatzmenge	400 g
Rührerdrehzahl	1300 U/min
Manteltemperatur	50- 60°C

- Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 19

- Auswertung : Wirkstofffreisetzung

15

Zeit in min	30	60	120	180	240
Freisetzung in Puffer PH 7,5/2,5%Texapon	64,67	89,83	99,98	101,78	100,99

Wirkstofffreisetzung siehe Anlage 19

20 **Beispiel 23:**Retigabin- Tabletten

- Rezeptur Schmelzgranulat:

25

Substanz	Einwaage
Retigabin	332 g
Saccharosestearat S- 1570	68 g

- Parameter :

Ansatzmenge	400 g
Rührerdrehzahl	1300 U/min
Manteltemperatur	50- 60°C

- Herstellung gemäß Beispiel 19

30

- Rezeptur Coating:

Substanz	Einwaage
Retigabin- Schmelzgranulat mit 17% Saccharosestearat HLB 15	1000 g
Eudragit L 30 D- 55	400 g (entspricht 120 g Lackrockensubstanz)
Talkum	60 g
Triethylcitrat	12 g

- Es werden die Schmelzgranulate aus 5 Ansätzen vereinigt und in einem Rotorgranulator bei einer Zuluft von 50°C bei 300 U/min mit einer Suspension aus Eudragit L 30 D-55, Talkum und Triethylcitrat in 536 g gereinigtem Wasser besprüht. Anschließend wird bis zu einer Produkttemperatur von 33°C getrocknet.

- Das so gecoatete Granulat wird mit 30 Gew.-% Mikrokristalliner Cellulose und 5 Gew.-% Croscarmellose Natrium 10 min in einer Turbula homogenisiert.

- Die Tablettiermischung wird zu Tabletten oblong, 17 X 8 mm gewölbt mit einer durchschnittlichen Druckfestigkeit von 87 N verpreßt.

Zeit in min	15	30	60	120	180	240
Freisetzung in 0,1N HCl	50,3	68,8	83	88,3		
In Puffer pH 7,5/1,7% Texapon	16,1	30,4	55,7	83,4	95,2	99,2

- Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl siehe Anlage 20 a

Wirkstofffreisetzung in Puffer pH 7,5, 1,7 % Texapon siehe Anlage 20 b

Beispiel 24:

„Hot melt coating“ von Retigabin- Schmelzgranulat mit 10 % Saccharosestearat HLB- Wert 1

- Rezeptur gecoatetes Schmelzgranulat:

Substanz	Einwaage
Retigabin- Schmelzgranulat (90 Gew.-% Retigabin und 10 Gew.-%	500 g

Saccharosestearat S- 170)	
Saccharosestearat S- 170	55,6 g

- Parameter

Ansatzmenge	555,6 g
Rührerdrehzahl	700 U/min
Manteltemperatur	52°C

- 5 In einem Intensivmischer vom Typ GP1 der Fa. Aeromatic- Fielder werden das Retigabin- Schmelzgranulat bei einer Manteltemperatur von 52°C unter Rühren erwärmt. Bei einer Produkttemperatur von 30°C wird Saccharosestearat S- 170 zugegeben und weitere 7 min bei eingeschaltetem Zerkacker (3000 U/min) granuliert. Das gecoatete Granulat wird entnommen
- 10 und über ein Sieb der Maschenweite 1,4 mm gesiebt.

- Ergebnisse Korngrößenverteilung

Kornklasse [µm]	Anteil [%]
> 1000	3,4
> 800	4,0
> 500	34,4
> 315	40,9
> 160	14,0
> 50	3,4
< 50	0

Zeit in min	15	30	60	120	180	240	360	480
Freisetzung in 0,1N HCl	23,8	43,6	71,4	94,4				
In Puffer pH 7,5/2,5% Texapon		7,2	13,2	19,8	25,4	31	40,2	47,4

15

Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl siehe Anlage 21 a

Wirkstofffreisetzung in Puffer pH 7,5, 2,5 % Texapon siehe Anlage 21 b

20

Beispiel 25:

Dexlipotam (Tromethamolsalz der R⁺- Thioctsäure) mit 22,7%
Saccharosestearat HLB-Wert 15

25

- Rezeptur:

Substanz	Einwaage
Dexlipotam	255g
Saccharosestearat S- 170	75g

5 - Parameter:

Ansatzmenge	330 g
Rührerdrehzahl	500 U/min
Zerhackerdrehzahl	3000 U/min
Manteltemperatur	55,0- 80,0°C

- Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1.
- Auswertung: Wirkstofffreisetzung

Zeit in min	15	30	45
Freisetzung in % in Puffer pH 4,5	93	95	101

10

Patentansprüche:

- 5 1. Orale pharmazeutische Formulierungen mit variabel einstellbarem Freisetungsverhalten dadurch gekennzeichnet, daß neben einem oder mehreren Wirkstoffen ein oder mehrere Saccharosefettsäureester als alleiniges freisetzungsteuerndes Mittel enthalten ist.
- 10 2. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß es sich um schnellfreisetzende bis retardiert freisetzende Arzneiformen handelt.
- 15 3. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß das Freisetungsverhalten über Typ und Anteil des oder der Saccharosefettsäureester und über die Verfahrensparameter des Herstellungsverfahrens gesteuert werden kann.
- 20 4. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Single unit- als auch Multiple units-Arzneiformen handelt.
- 25 5. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 und 4 in Form von oralen Darreichungsformen wie Granulaten, Pellets, Tabletten, Filmtabletten, Mikrotabletten, Dragees, Kapseln oder spezielle therapeutische Systeme.
- 30 6. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wirkstoffe in eine Matrix aus Saccharosefettsäureester eingebettet sind und /oder von Saccharosefettsäureester umhüllt werden.

7. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, daß Granulate oder Pellets enthaltend einen Wirkstoff oder Wirkstoffgemische und Saccharosefettsäureester zusätzlich mit
5 Saccharosefettsäureester umhüllt sein können.
8. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, daß saccharosefettsäureesterfreie Granulate oder Pellets mit Saccharosefettsäureester umhüllt werden.
10
9. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die eingesetzten Saccharosefettsäureester bestehen aus Mono-, Di-, Tri- oder Polyestern der Saccharose mit mittel- bis
15 langkettigen gesättigten und/oder ungesättigten Fettsäuren.
10. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 9 dadurch gekennzeichnet, daß als Saccharosefettsäureester vorzugsweise Ester der Saccharose mit C₁₂ – C₂₂- Fettsäuren eingesetzt werden.
20
11. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 und 9 dadurch gekennzeichnet, daß der HLB-Wert der eingesetzten Saccharosefett-
säurester 1 bis 16 beträgt.
- 25 12. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 und 9 dadurch gekennzeichnet, daß die eingesetzten Saccharosefettsäureester ihren Schmelzpunkt oder Schmelzbereich im Temperaturbereich von 30 bis 200°C haben.
- 30

13. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 12 dadurch gekennzeichnet, daß die eingesetzten Saccharosefettsäureester
5 vorzugsweise ihren Schmelzpunkt oder Schmelzbereich im Temperaturbereich von 40 bis 150°C haben.
14. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß Saccharosefettsäureester mit einem Anteil von 1
10 bis 95 Gew.-% im Granulat enthalten sind.
15. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 14 dadurch gekennzeichnet, daß Saccharosefettsäureester vorzugsweise mit einem Anteil von 5 bis 50 Gew.-% im Granulat enthalten sind.
15
16. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 und 8 dadurch gekennzeichnet, daß Saccharosefettsäureester mit einem Anteil von 1 – 60 Gew.-% in der Umhüllung bezogen auf die umhüllte Arzneiform enthalten sind.
20
17. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 16 dadurch gekennzeichnet, daß Saccharosefettsäureester vorzugsweise mit einem Anteil von 3 - 20 Gew.-% in der Umhüllung bezogen auf die umhüllte Arzneiform enthalten sind.
25
18. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß neben den Saccharosefettsäureestern weitere Hilfsstoffe zusätzlich enthalten sein können.
- 30 19. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 18 dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfsstoffe Füllstoffe, schmelzbare Bindemittel,

- Zerfallshilfsmittel, Fließregulierungsmittel, Formtrennmittel, filmbildner und/oder andere üblicherweise angewandte Hilfsstoffe verwendet werden.
- 5 20. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 18 dadurch gekennzeichnet, daß durch die Einbettung von Porenbildnern während des Schmelzgranulier- beziehungsweise Schmelzpelletierprozesses eine weitere Modifizierung der Wirkstofffreisetzung möglich ist.
- 10 21. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffe gut wasserlösliche bis praktisch wasserunlösliche Wirkstoffe eingesetzt werden können.
- 15 22. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 und 21 dadurch gekennzeichnet, daß Wirkstoffe besonders aus den Indikationsgebieten Analeptika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antidementiva, Antidiabetika, Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika, Broncholytika, Antiasthmatica, Diuretika, 20 durchblutungsfördernde Mittel, Hypnotika/Sedativa, Koronarmittel, Lipidsenker, Migränemittel, Muskelrelaxantia, Parkinsonmittel und Psychopharmaka eingesetzt werden können.
- 25 23. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 und 21 enthaltend Wirkstoffe, wie Coffein, Diclofenac, Morphin, Tramadol, Tilidin, Flupirtin, Azelastin, Pseudoephedrin, Chinidin, Disopyramid, Diltiazem, Verapamil, Piracetam, Nicergolin, Xantinonicotinat, Pentifyllin, Vincamin Glibenclamid, Betahistindimesilat, Dimenhydrinat, Carbamazepin, Valproinsäure, Calciumvalproatdihydrat, Retigabin, Talinolol, Fosinopril, 30 Doxazosin, Metoprolol, Nifedipin, Norfenefrin-HCl, Dihydroergotaminmesilat, Salbutamol, Terbutalinsulfat, Theophyllin, Furosemid,

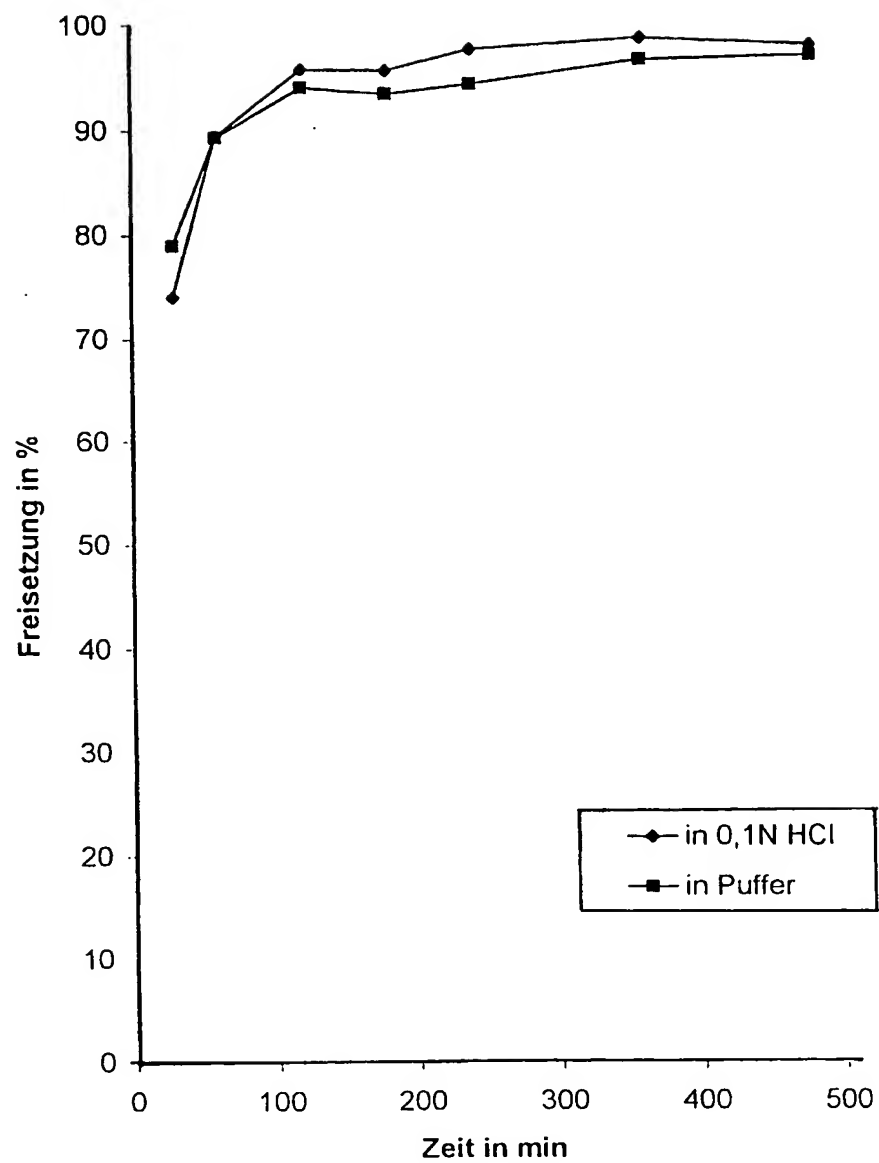
- Piretanid, Buflomedil, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Glyceroltrinitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin, Bezafibrat, Fenofibrat,
- Xantinol, Sumatriptan, Levodopa, Benserazid, Carbidopa, Amitriptylin-HCl, Venlafaxin-HCl, Thioridazin-HCl, Lithiumcarbonat, Lithiumacetat, Thioctsäure oder R-Thioctsäure und ihre Salze, wie Dexlipotam.
24. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 1 und 21 enthaltend vorzugsweise Flupirtin, Tramadol, Nifedipin, Carbamazepin, Calciumvalproat oder Retigabin.
25. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 24 dadurch gekennzeichnet, dass neben dem Wirkstoff Retigabin 1 – 95 Gew.-% Saccharosefettsäureester im Granulat enthalten sind.
26. Pharmazeutische Formulierungen nach Anspruch 25 dadurch gekennzeichnet, dass neben dem Wirkstoff Retigabin vorzugsweise 5 – 50 Gew.-% Saccharosefettsäureester im Granulat enthalten sind.
27. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen gemäß Anspruch 1 durch Schmelzgranulation oder Schmelzpelletierung.
28. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen nach Anspruch 27 dadurch gekennzeichnet, daß in einem geeigneten Gerät die Ausgangsstoffe unter Rühren oder in der Wirbelschicht auf eine Temperatur, bei der der oder die verwendeten Saccharosefettsäureester erweichen, oberflächlich anschmelzen oder schmelzen, erwärmt und nach erfolgter Granulatbildung gekühlt werden.
29. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen nach Anspruch 28 dadurch gekennzeichnet, daß in einem geeigneten Gerät

der oder die geschmolzenen Saccharosefettsäureester zum erwärmten Wirkstoffpulver gegeben werden.

30. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen nach
5 Anspruch 28 oder 29 dadurch gekennzeichnet, daß als geeignetes
 Gerät vorzugsweise ein schnelllaufenden Mischer , ein
 Wirbelschichtgerät oder ein Rotorgranulator verwendet werden kann.
31. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen gemäß
10 Anspruch 1, 7 oder 8 durch Umhüllung der Granulate oder Pellets
 vorzugsweise durch das "hot melt coating" Verfahren oder "powder
 coating" Verfahren .
32. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen nach
15 Anspruch 31 dadurch gekennzeichnet, daß beim "hot melt coating" und
 beim "powder coating" mit dem oder der Saccharosefettsäureester allein
 oder in Kombination mit Weichmachern gearbeitet wird.
33. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen nach
20 Anspruch 32 dadurch gekennzeichnet, daß als Weichmacher
 Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Triacetin oder Dibutylsebacat verwendet
 werden können.

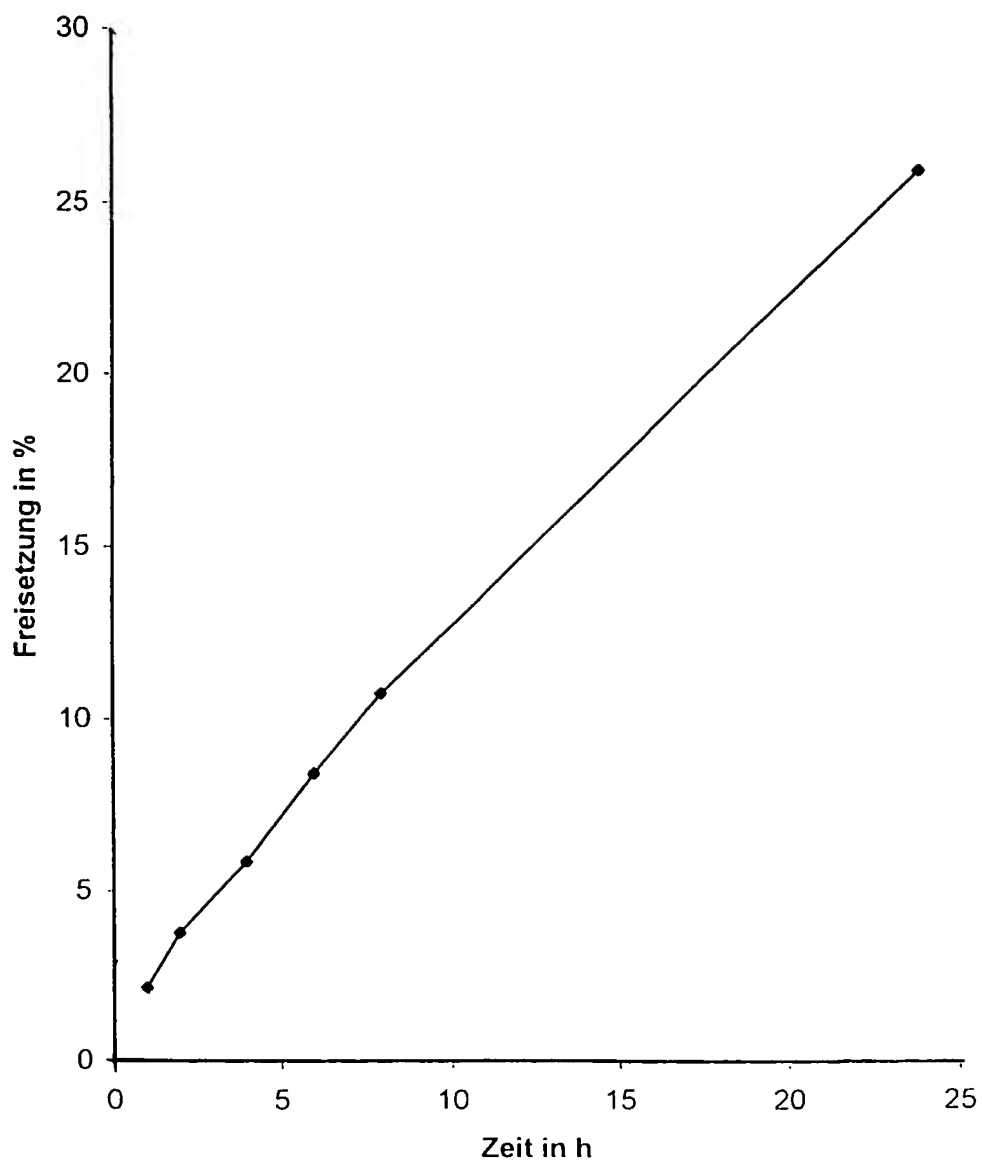
1/27

Anlage 1



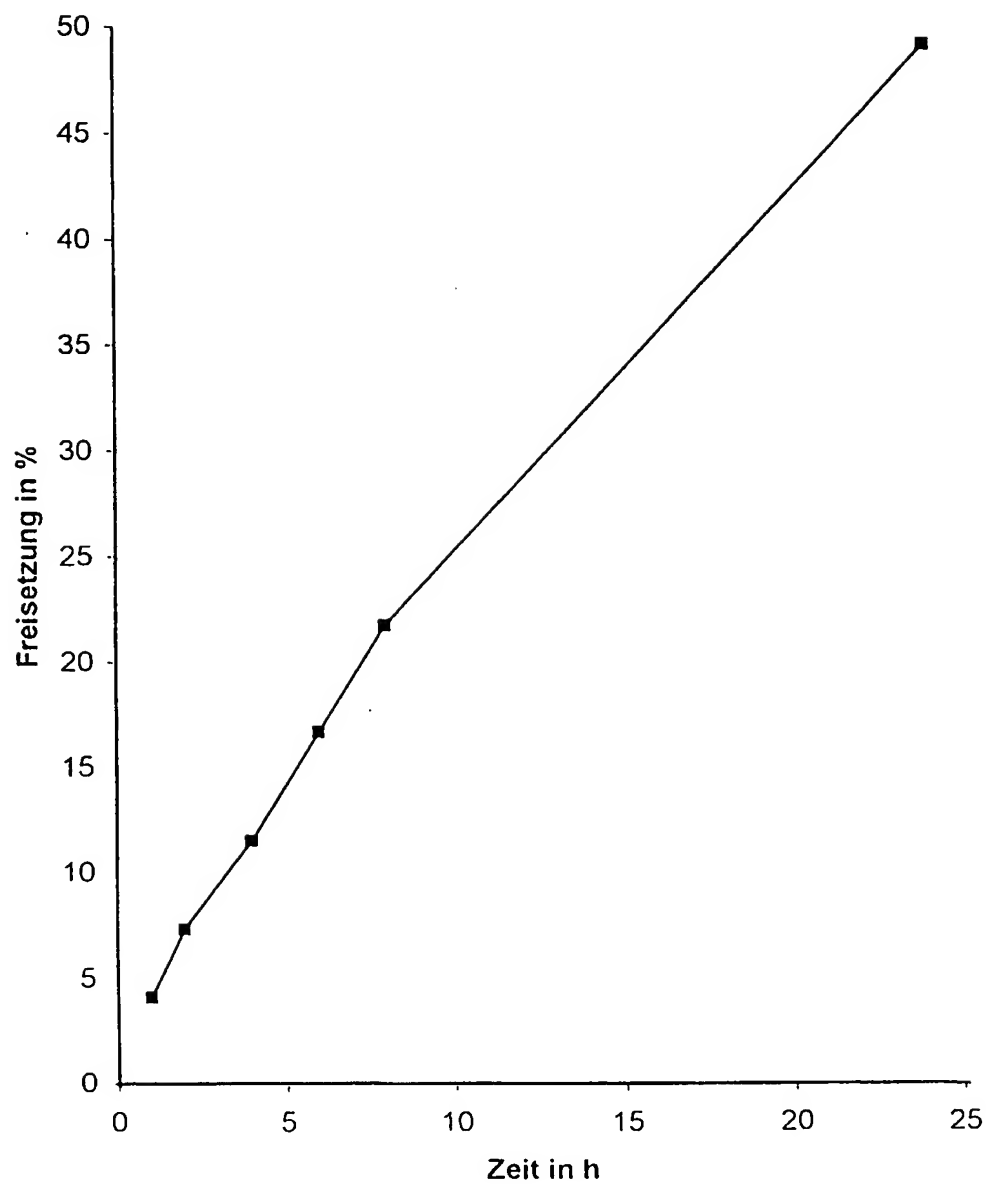
2/27

Anlage 2



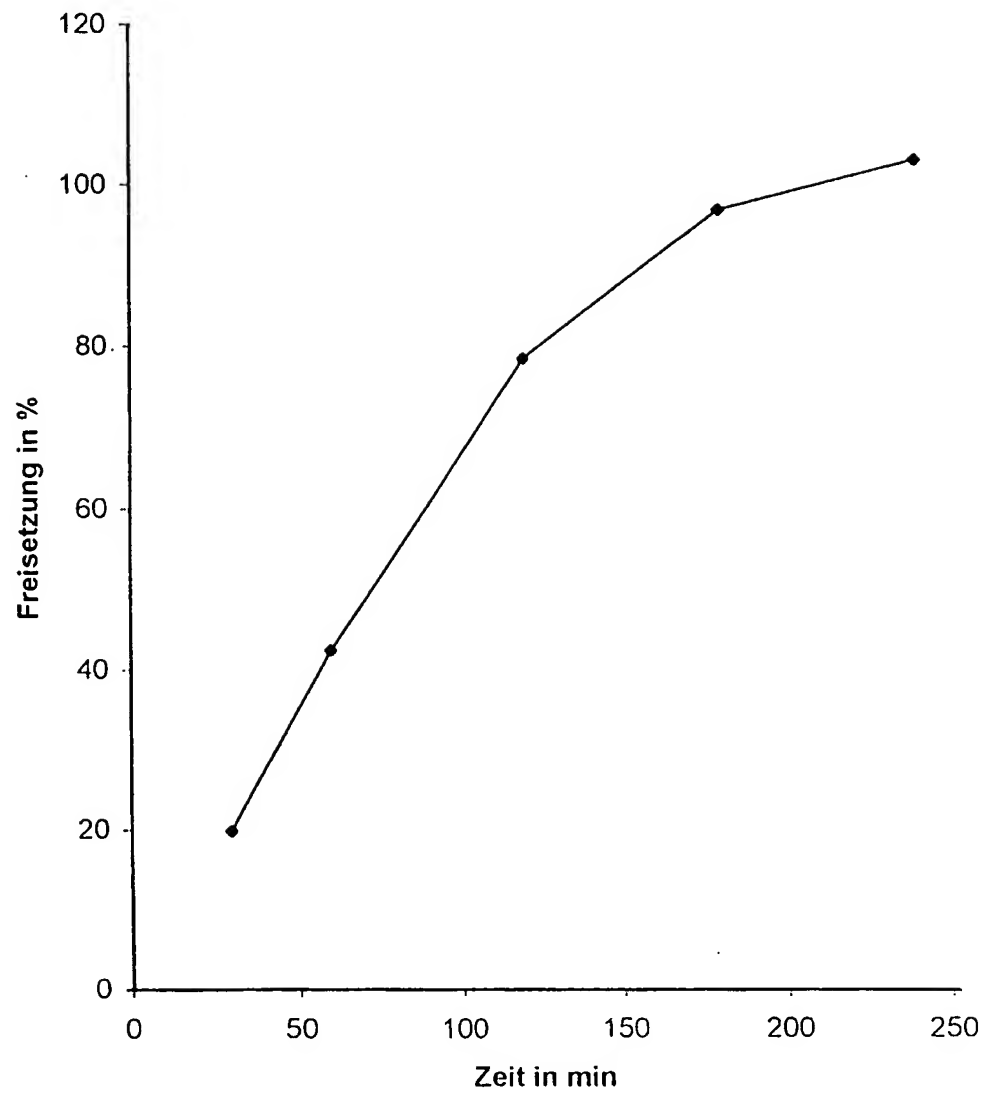
3/27

Anlage 3



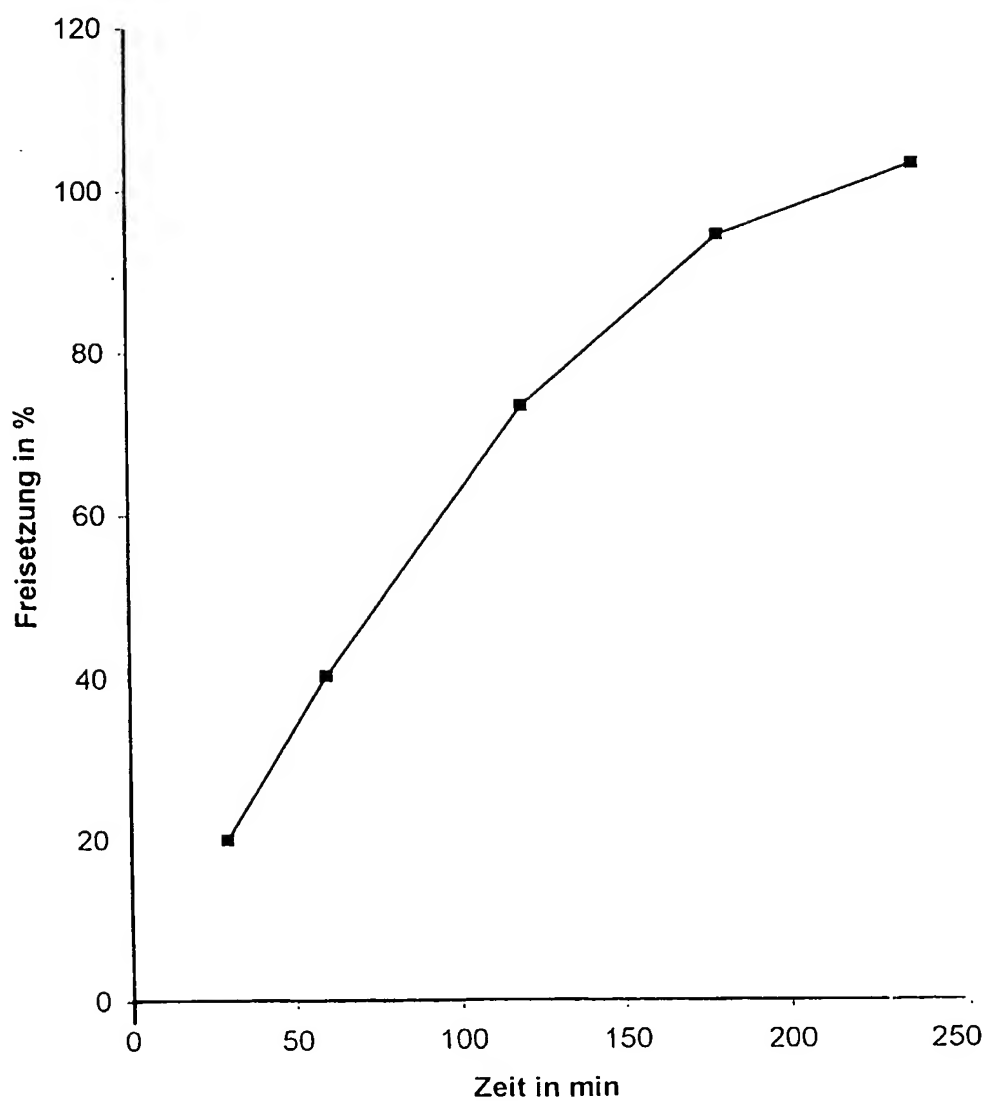
4/27

Anlage 4



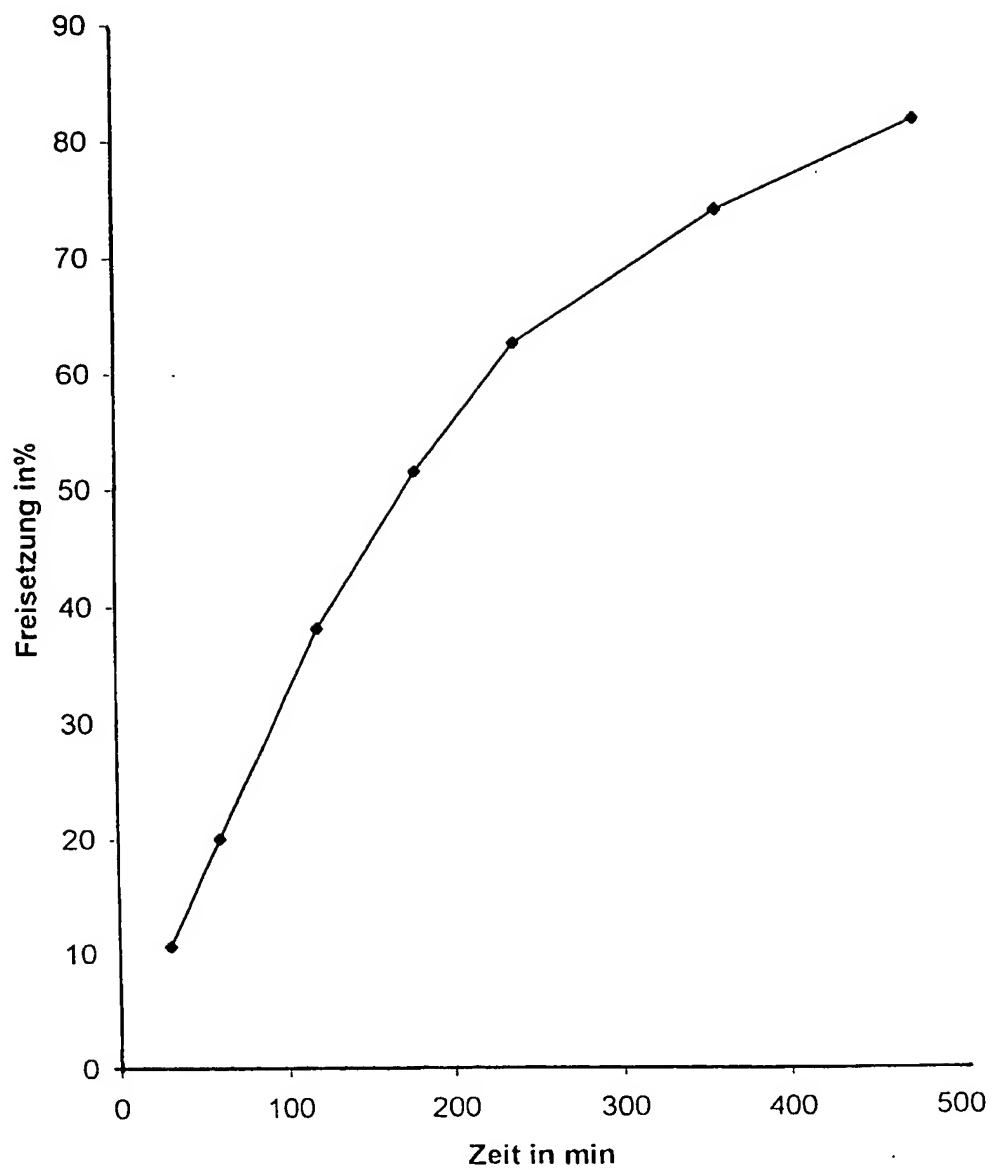
5/27

Anlage 5



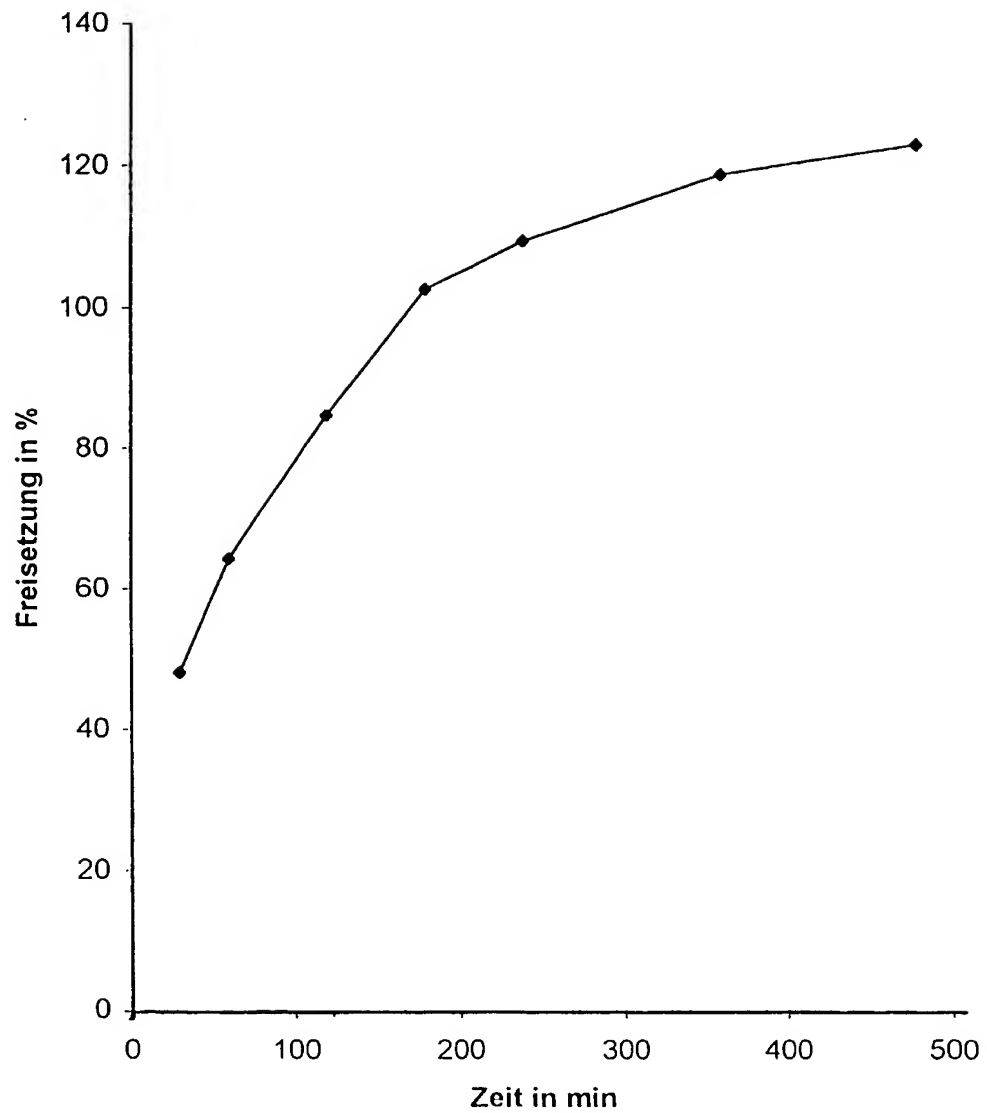
6/27

Anlage 6



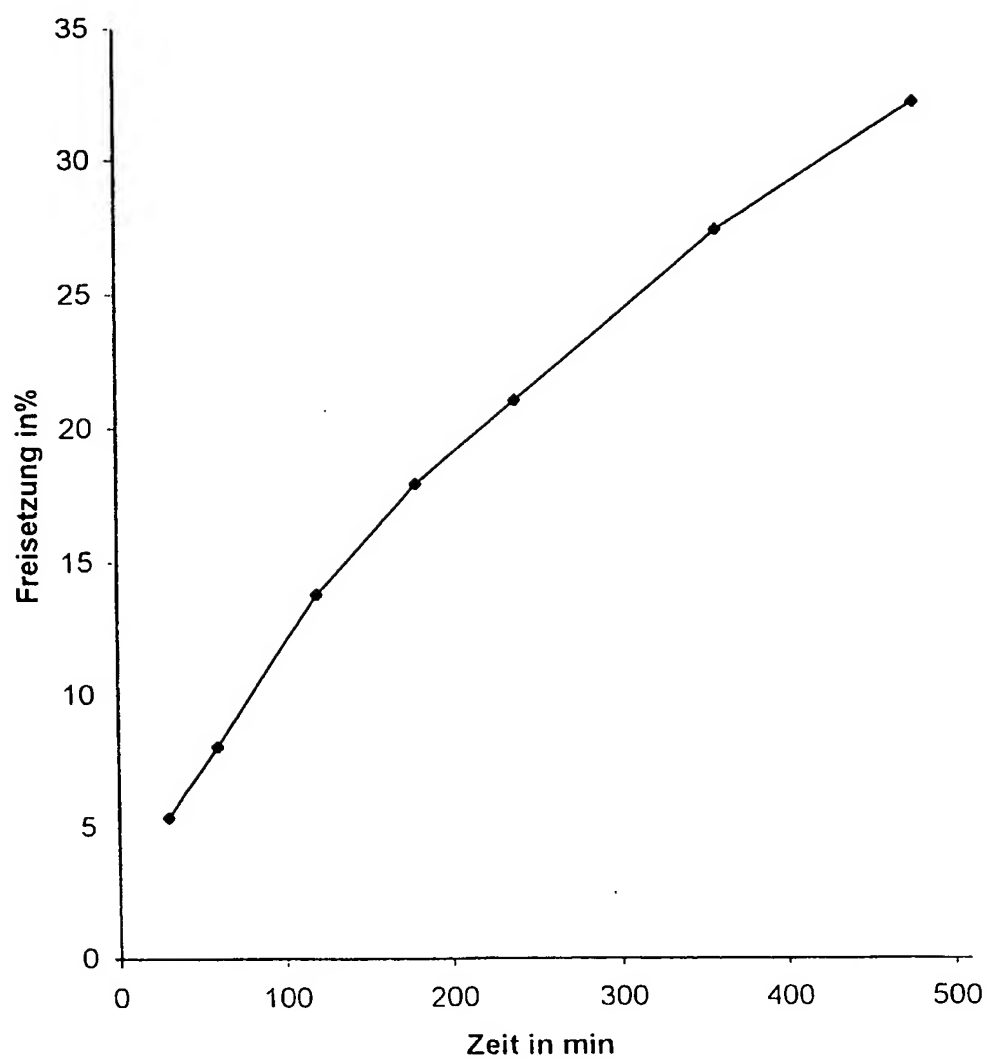
Anlag 7

7/27



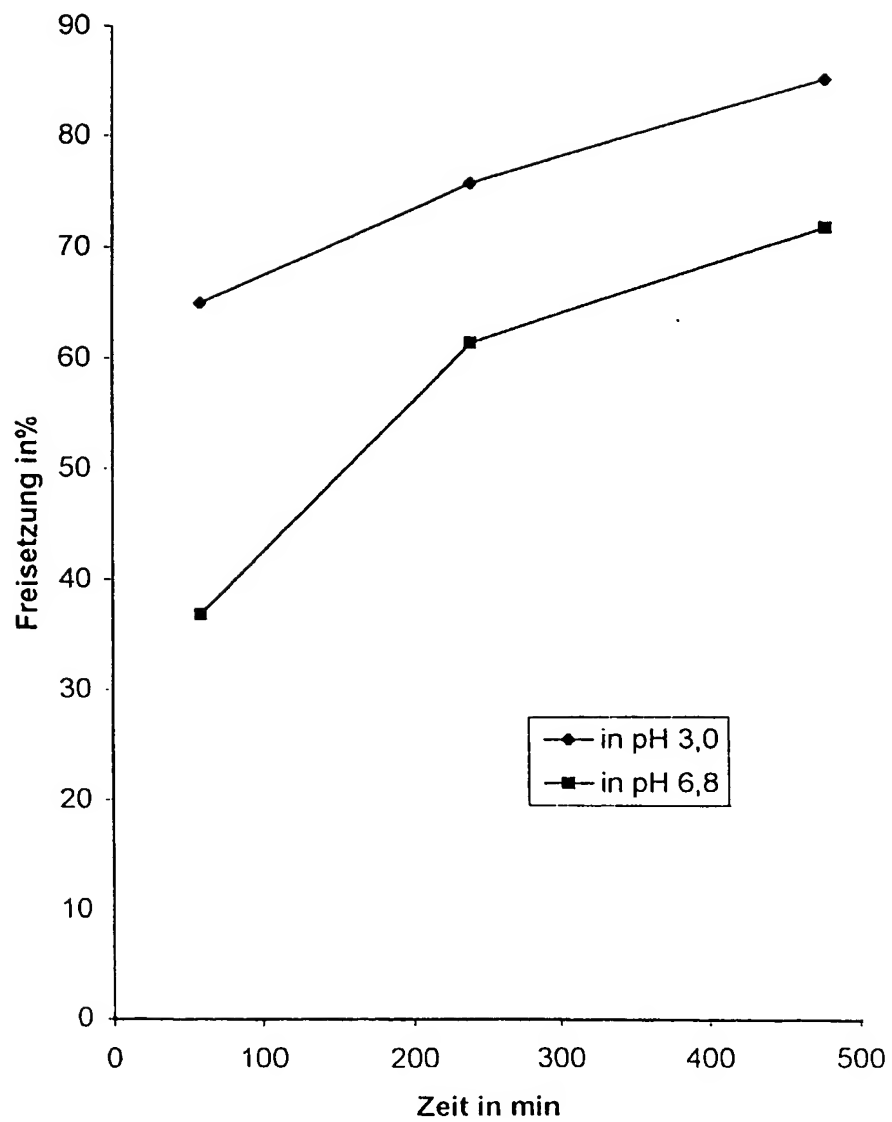
Anlage 8

8/27



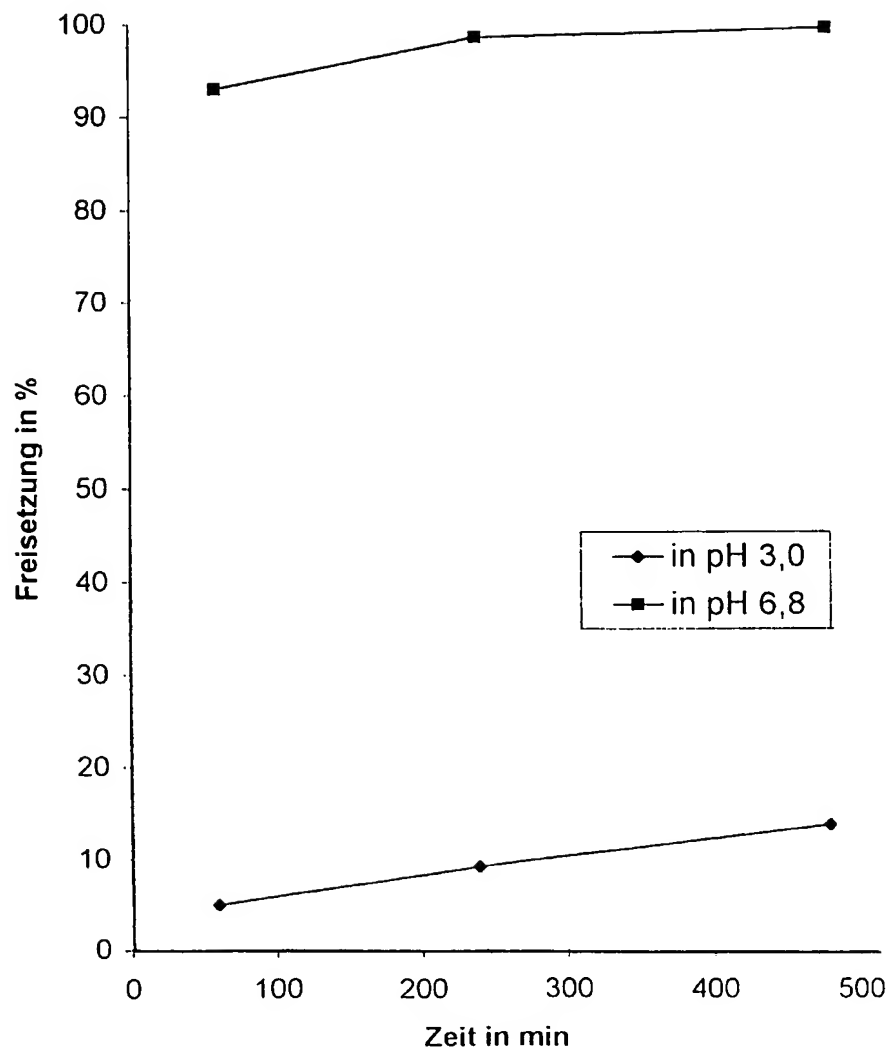
9/27

Anlage 9



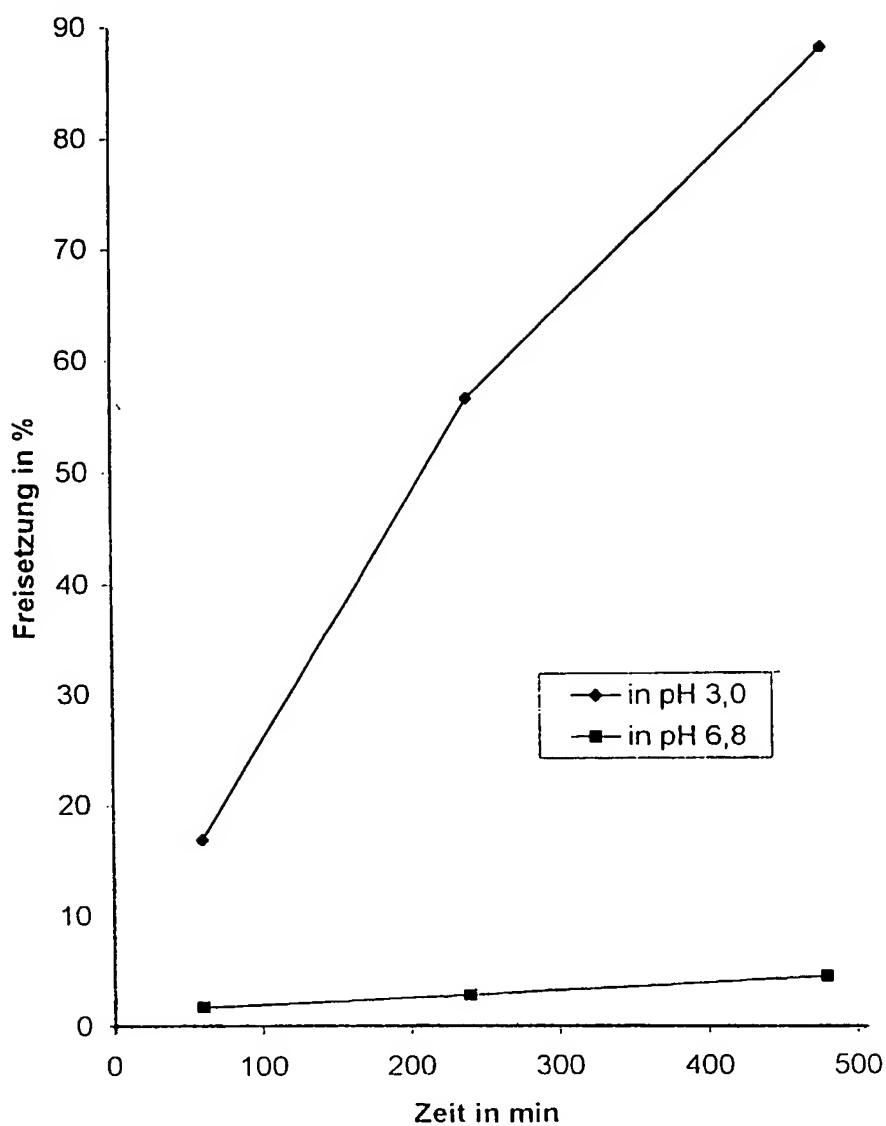
10/27

Anlage 10



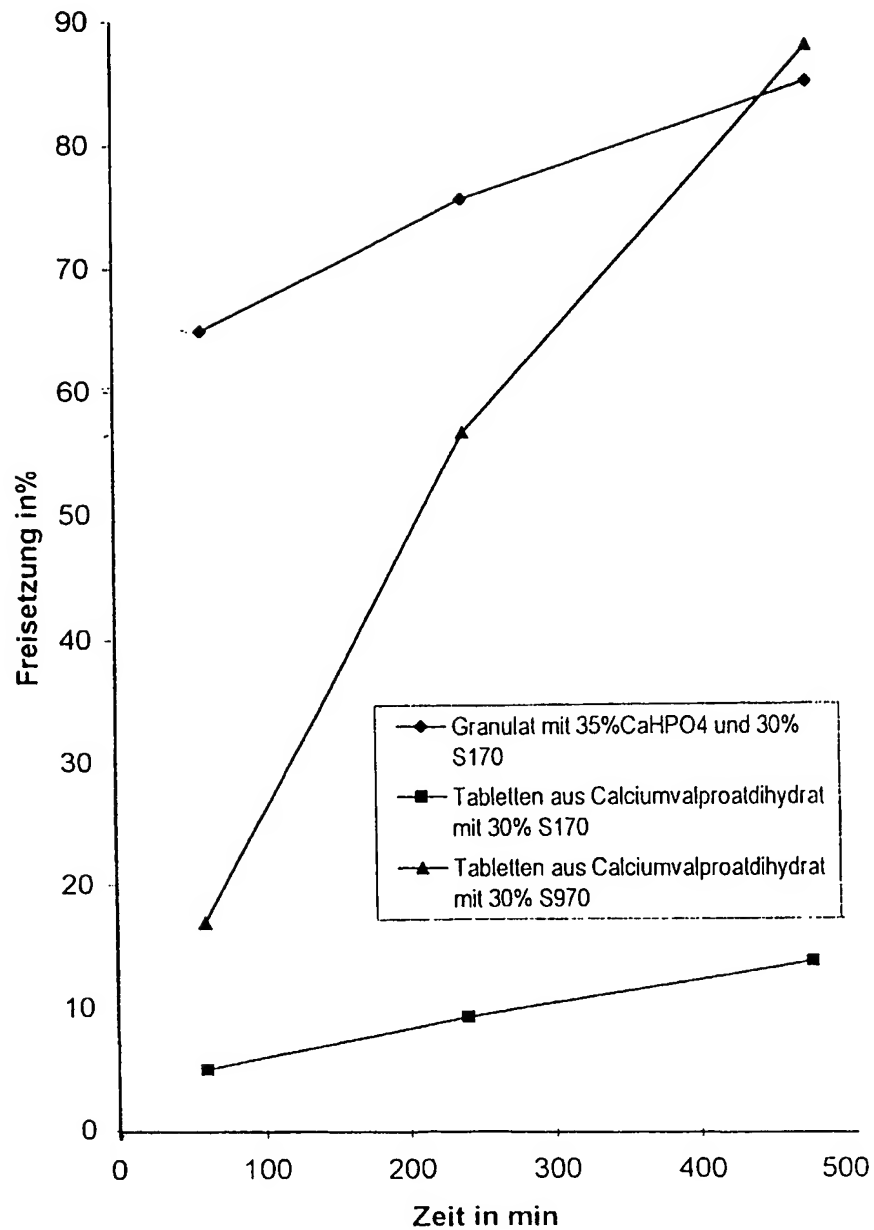
Anlage 11a

11/27



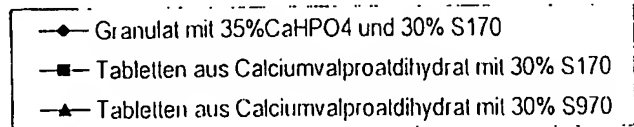
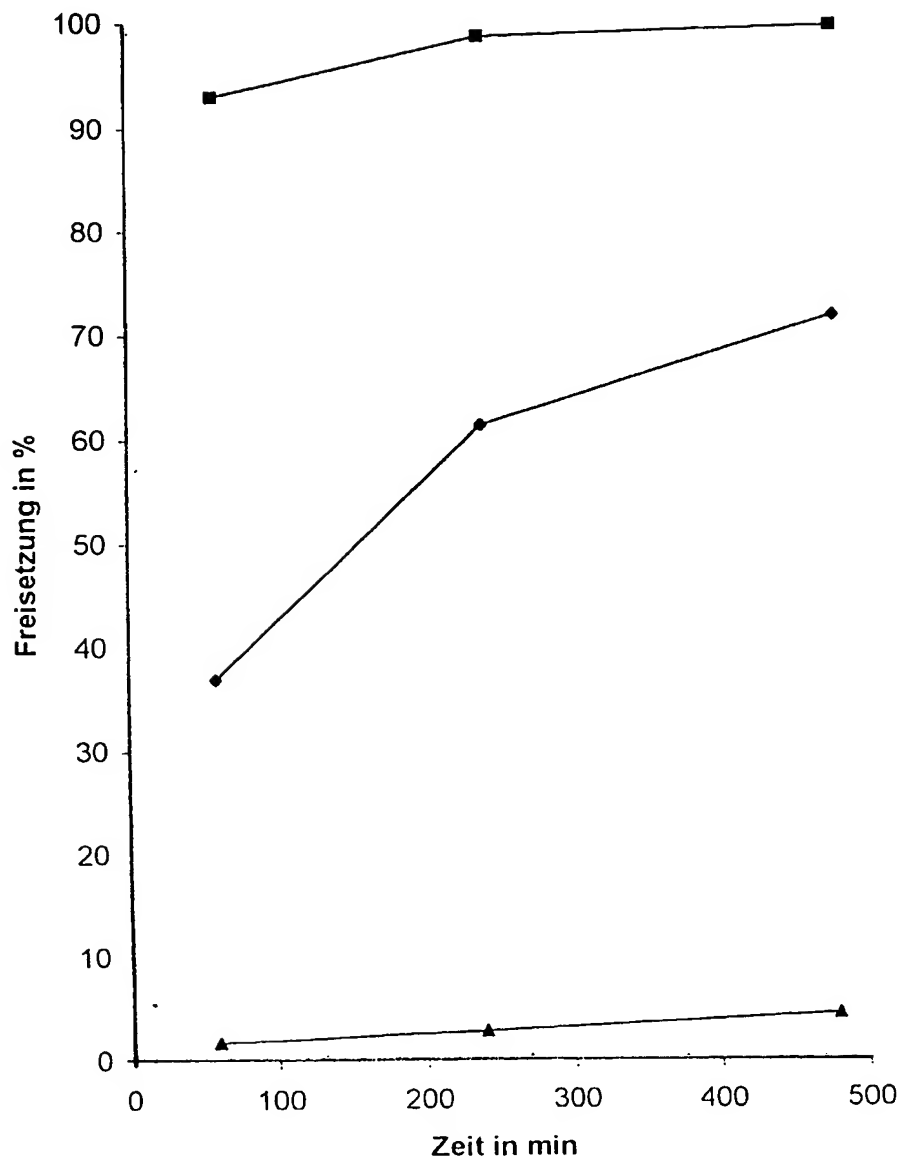
12/27

Anlage 11b



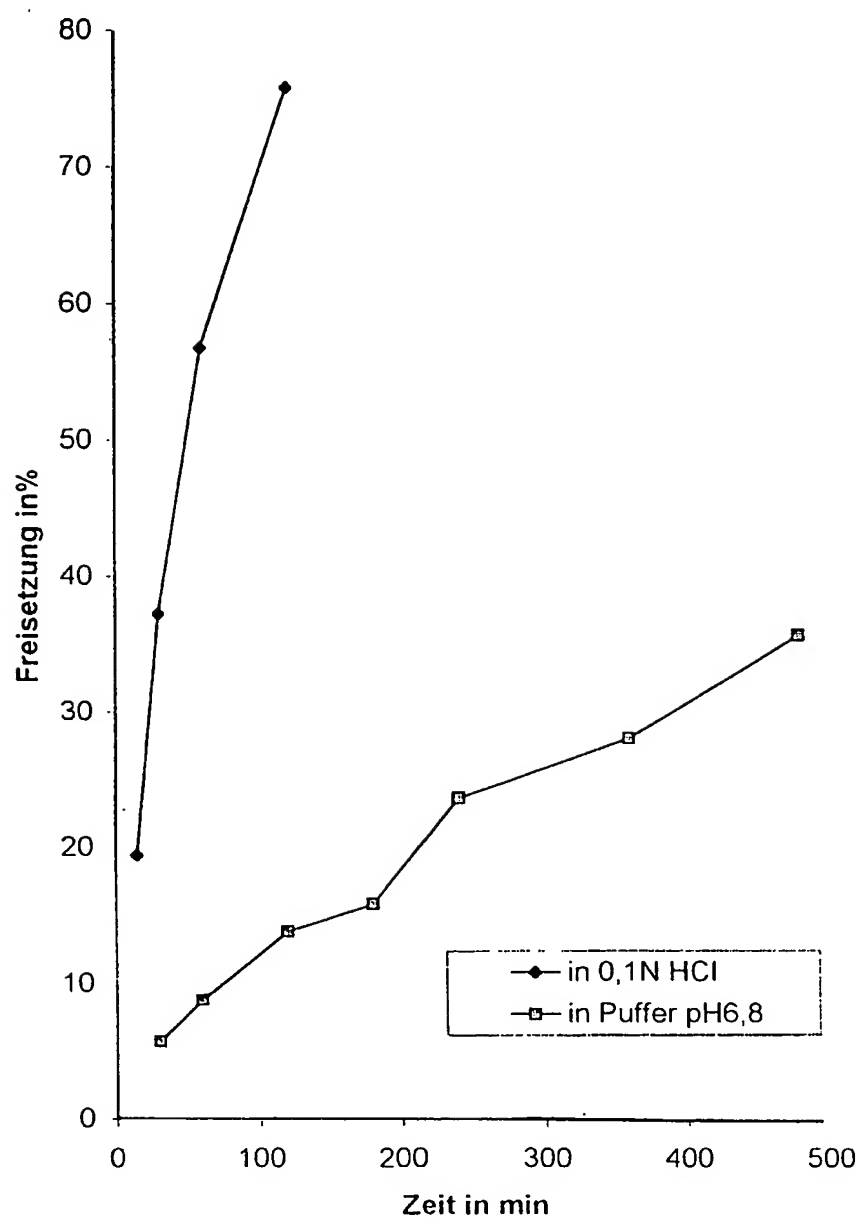
13/27

Anlage 11c



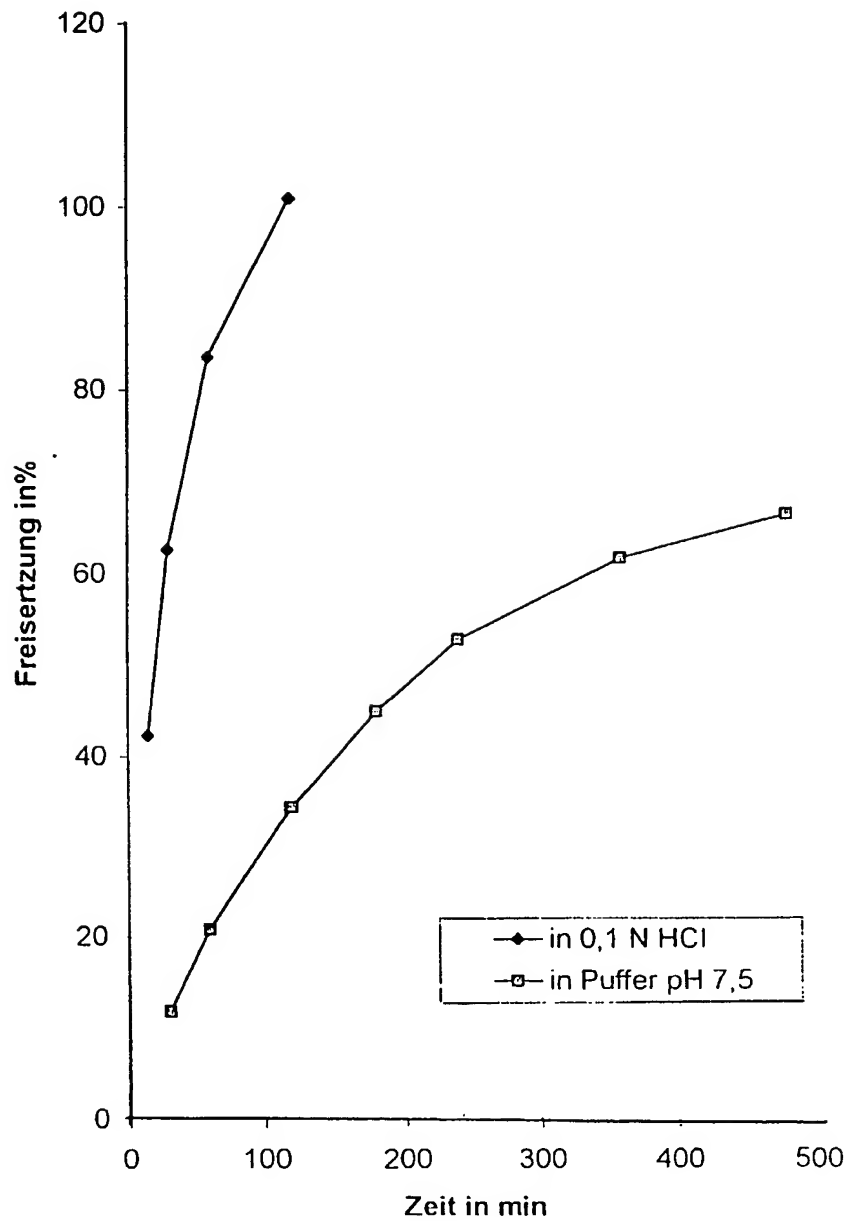
14/27

Anlage 12



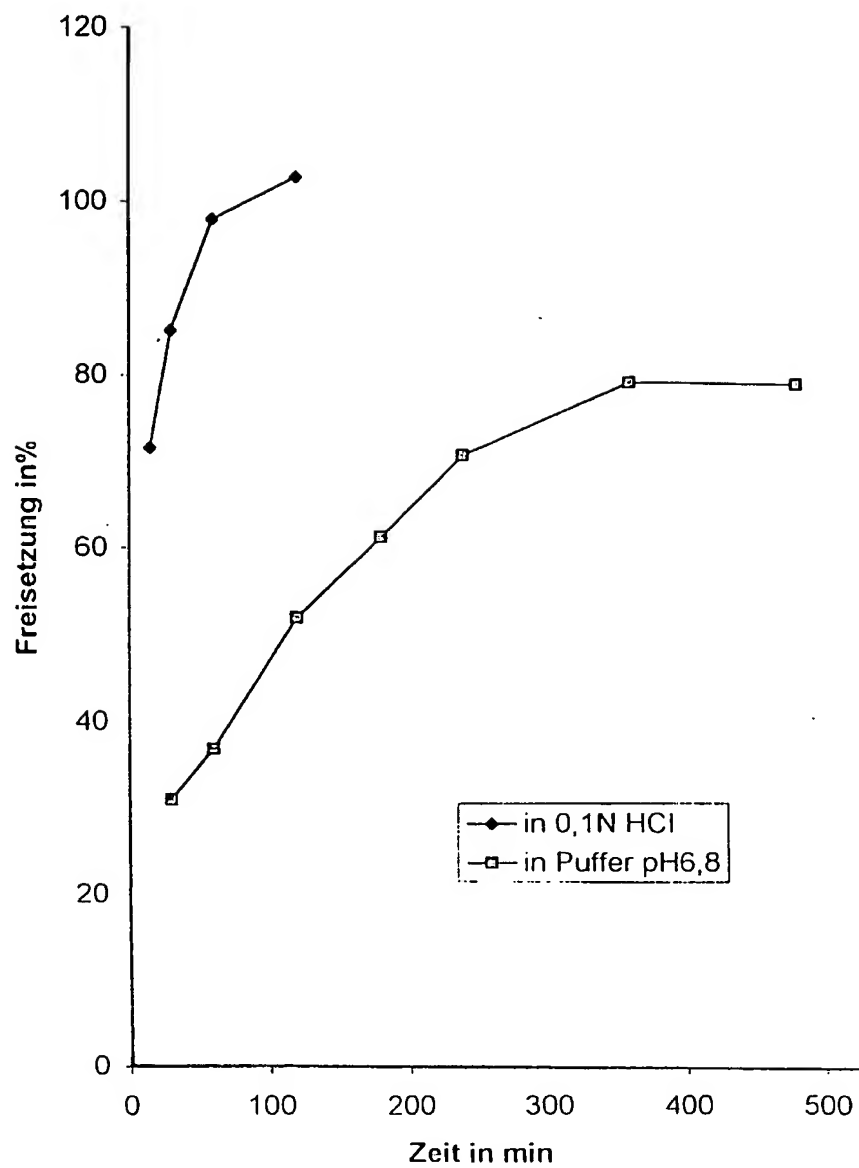
15/27

Anlage 13



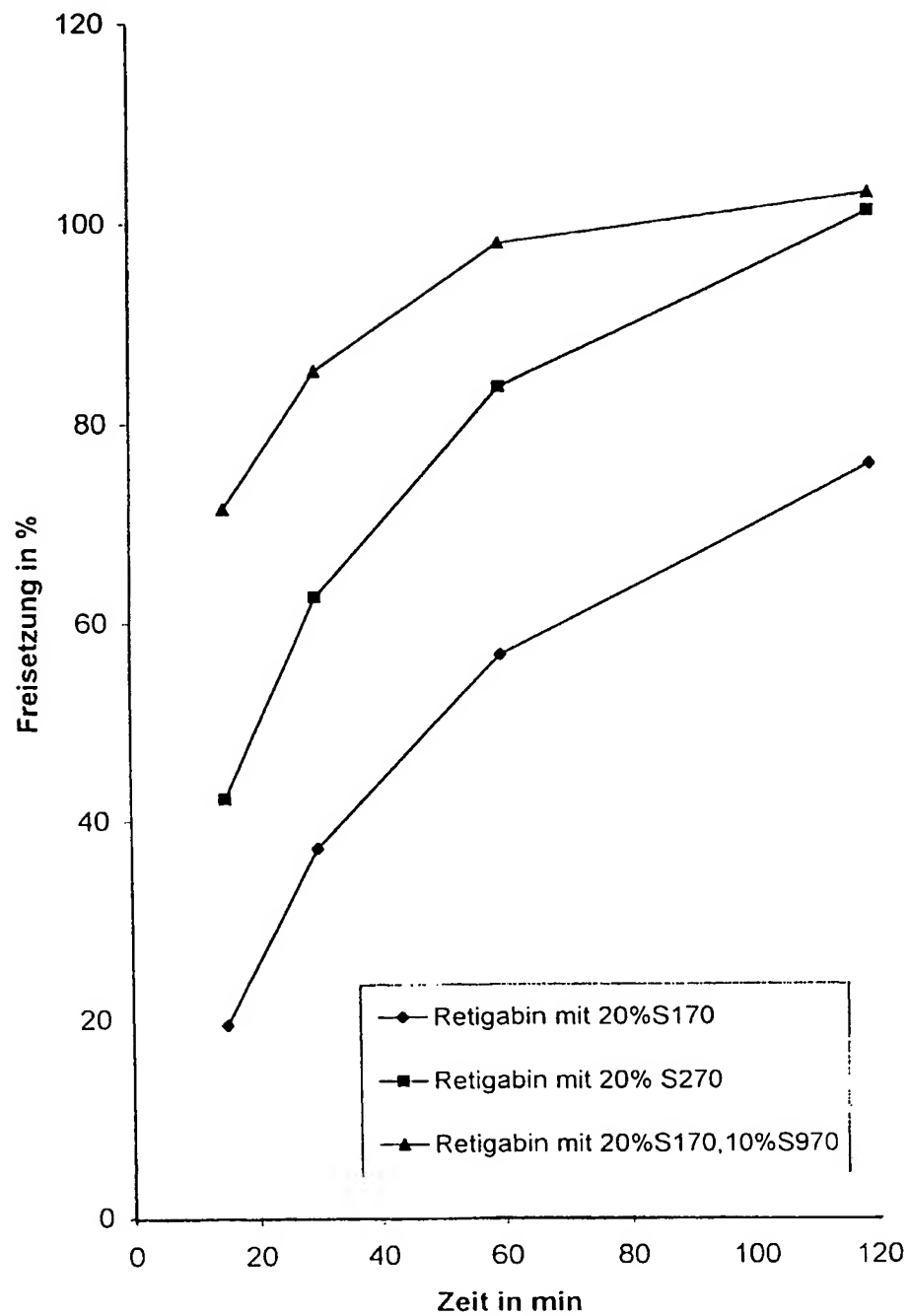
16/27

Anlage 14a



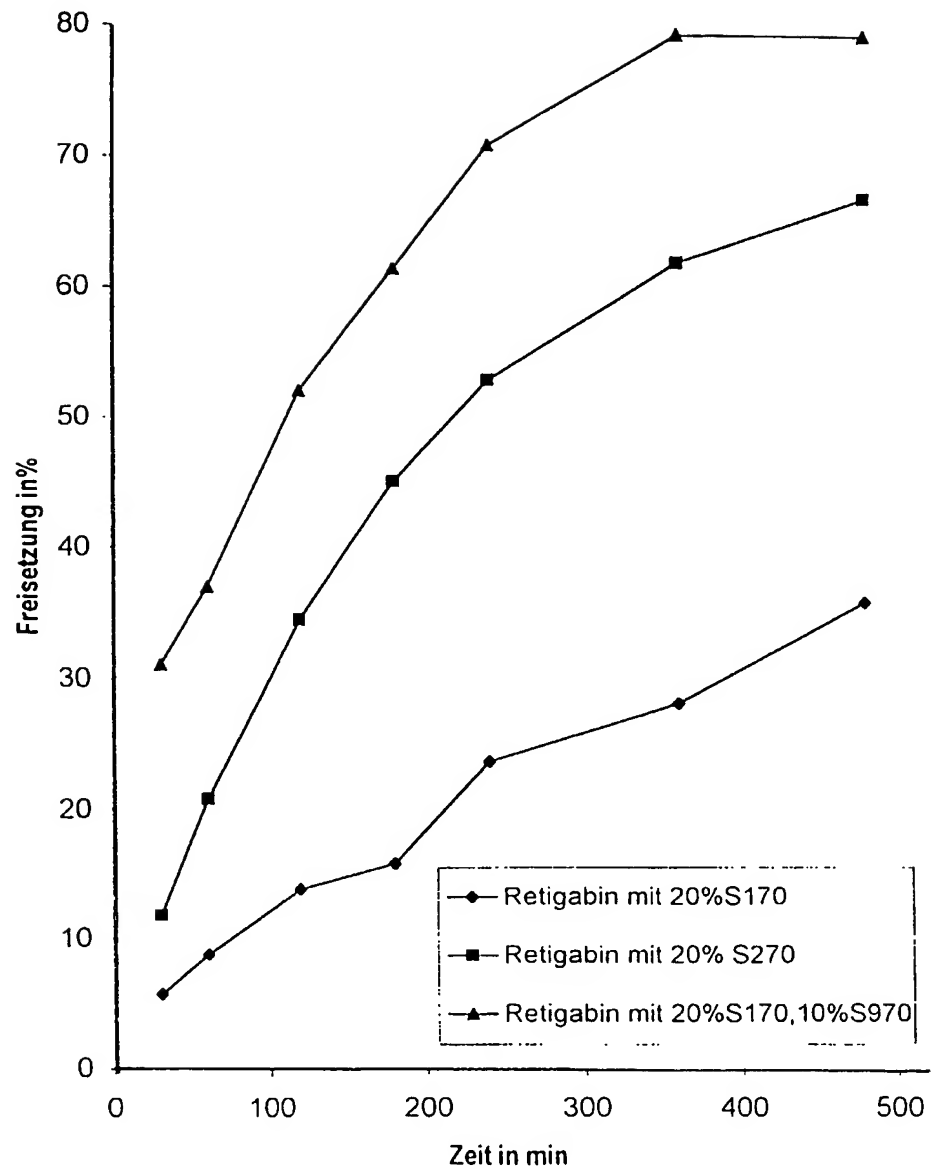
17/27

Anlage 14b



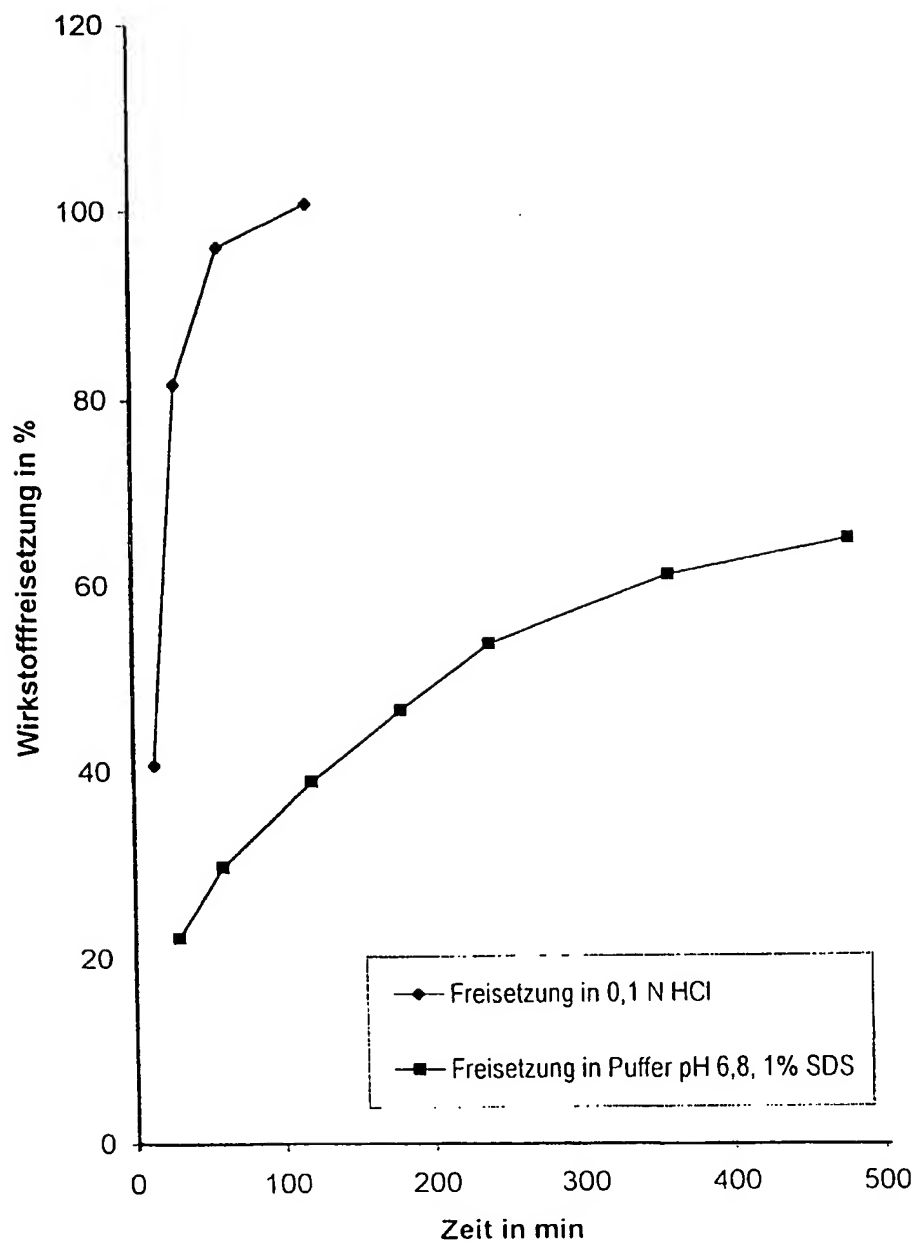
18/27

Anlage 14c



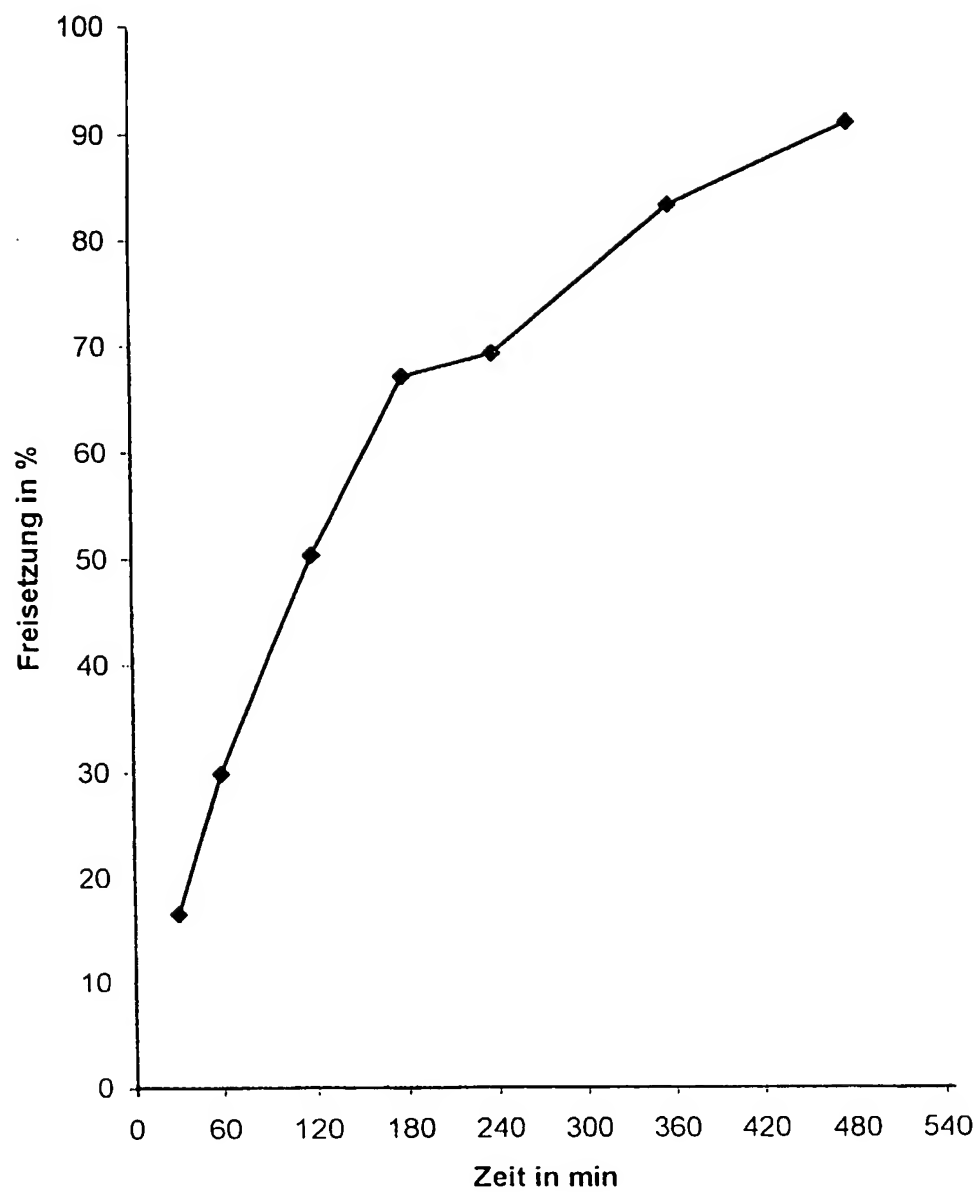
19/27

Anlage 15



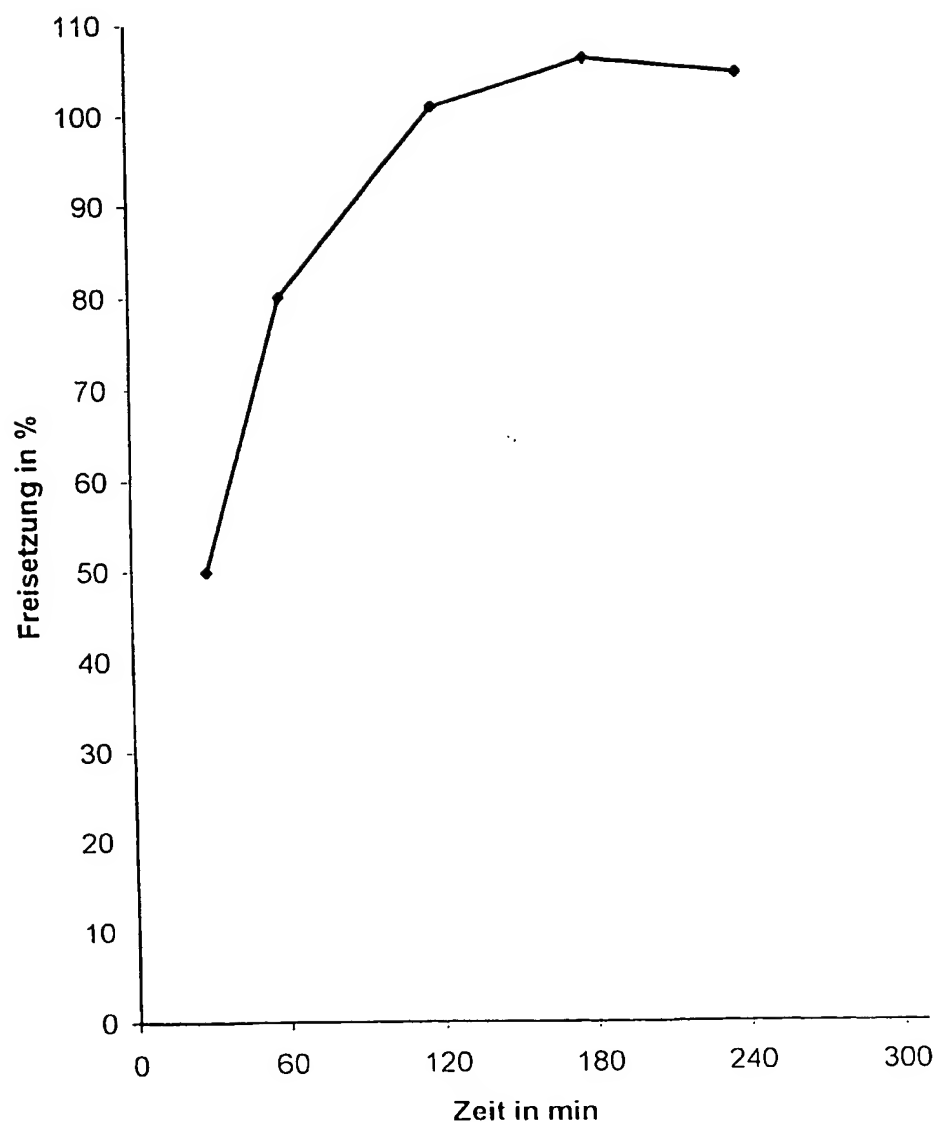
20/27

Anlag 16



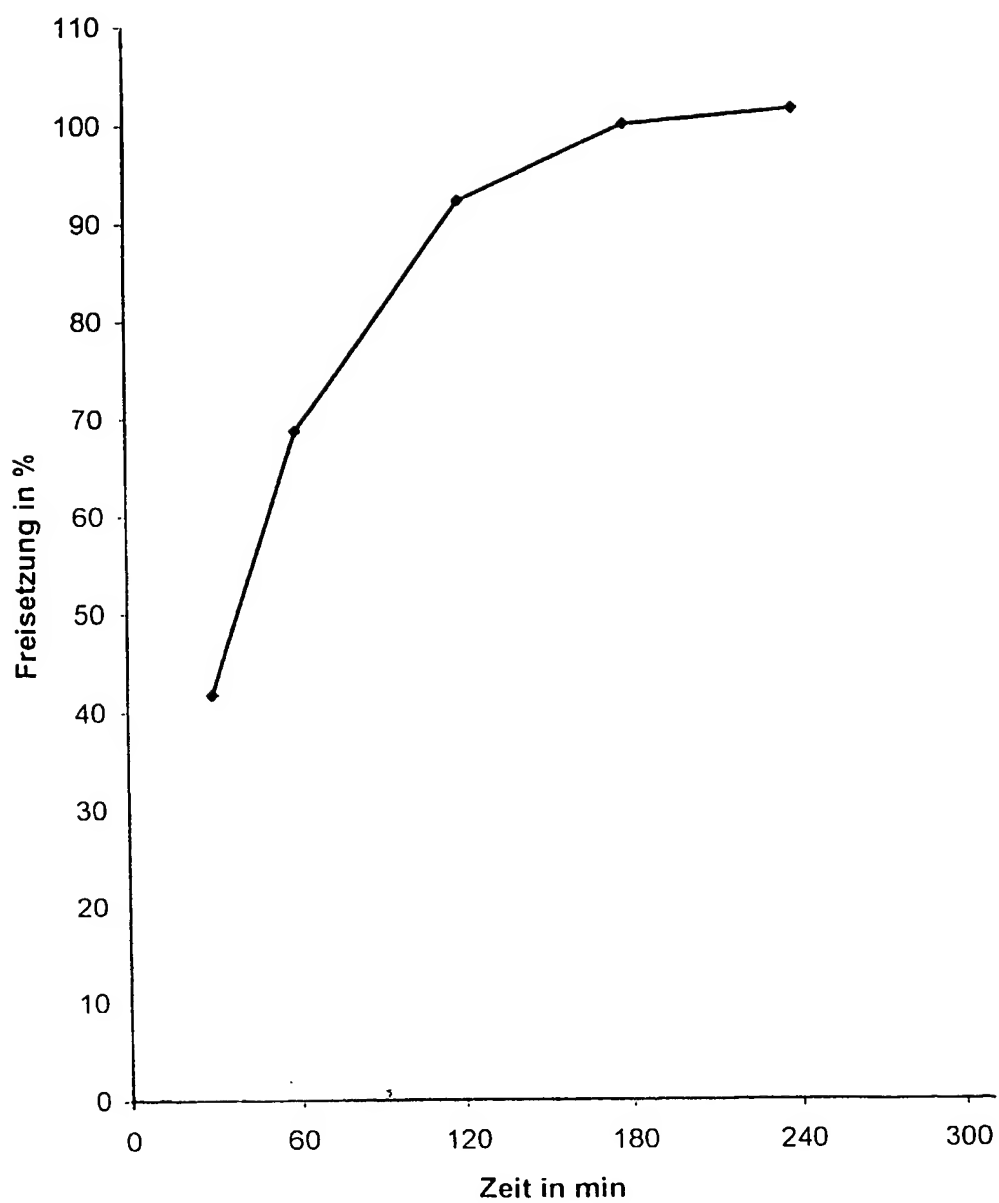
21/27

Anlage 17



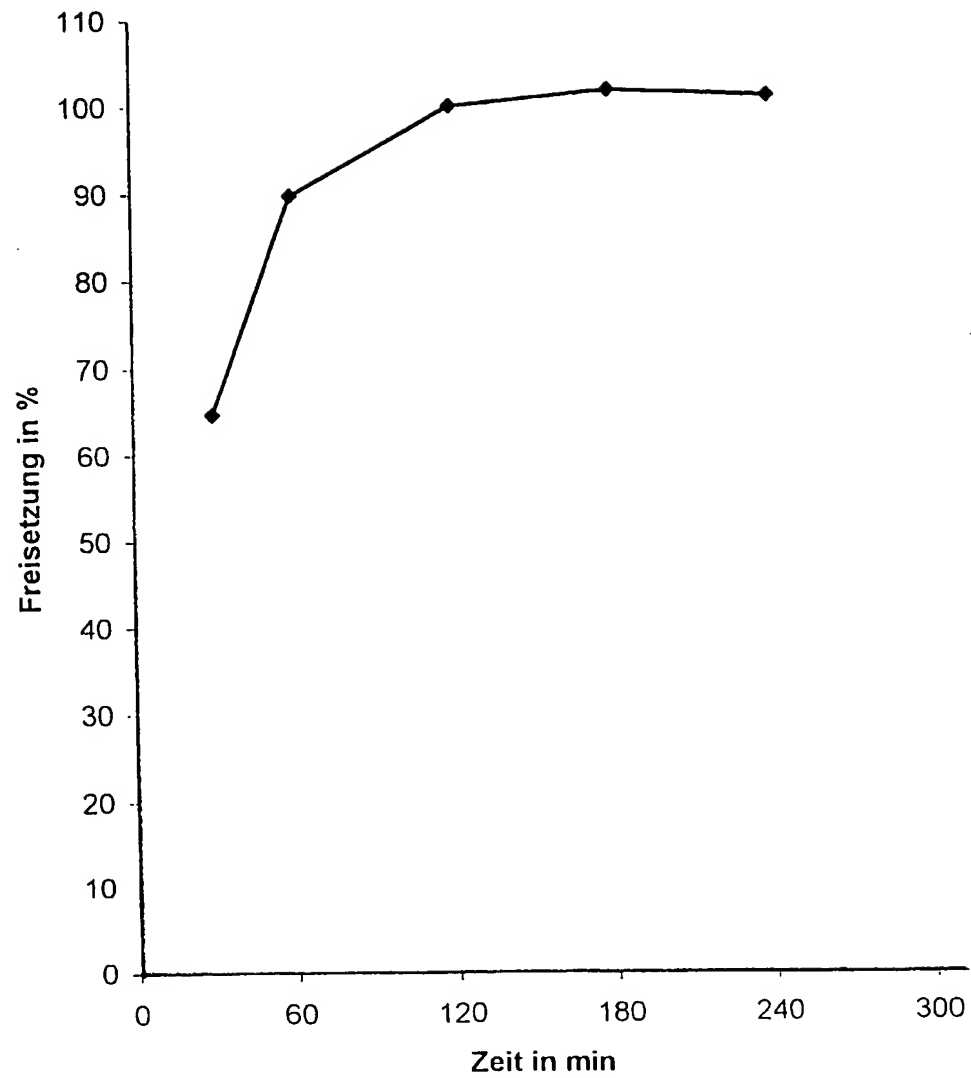
22/27

Anlage 18



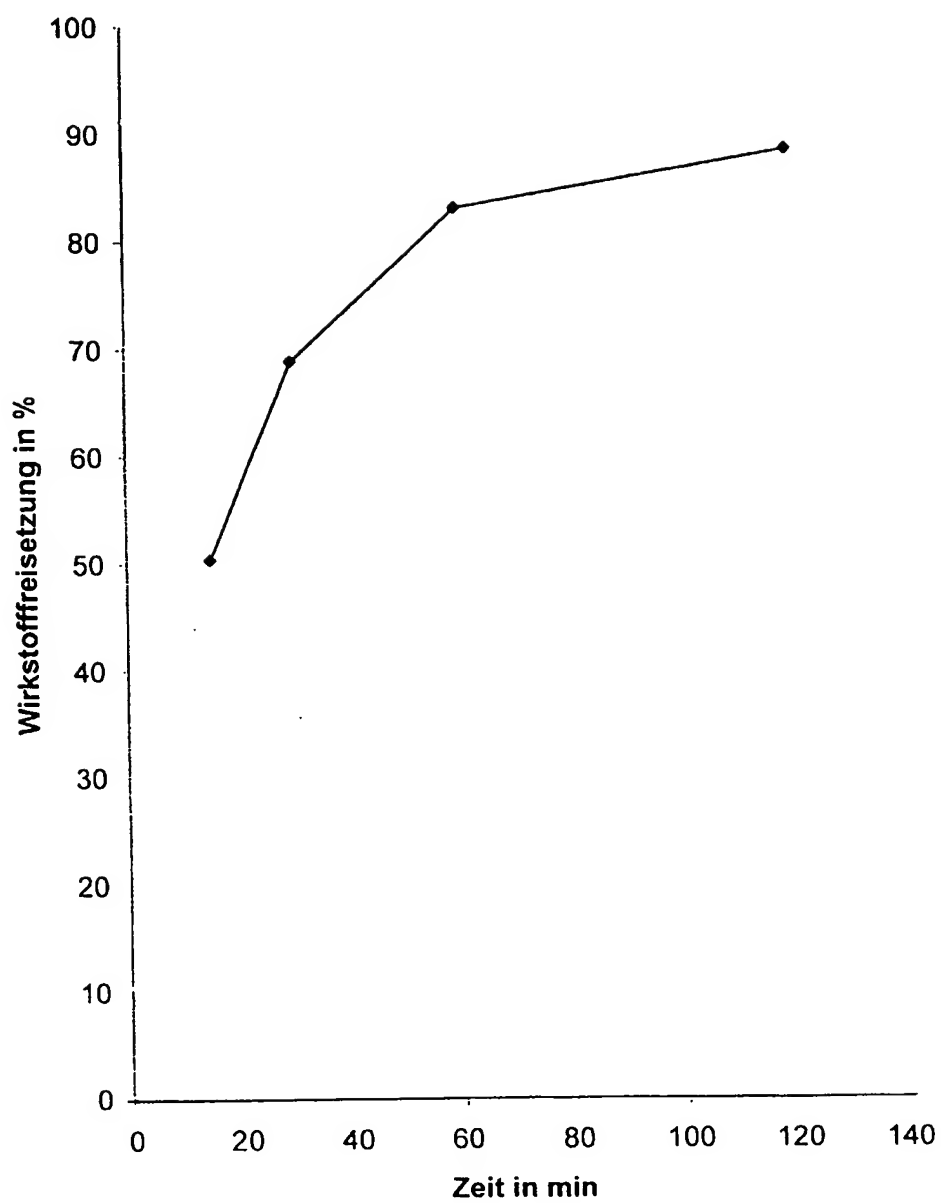
23/27

Anlage 19



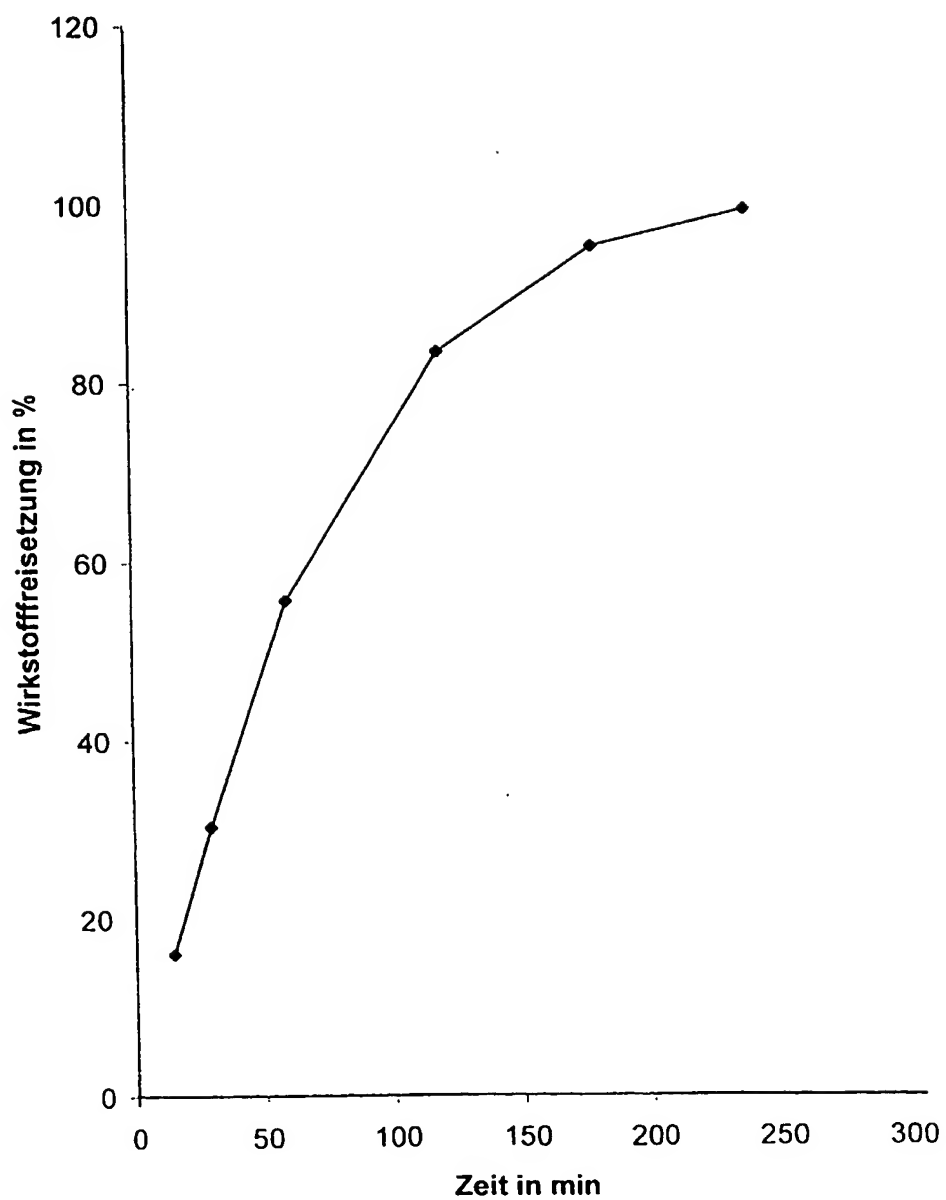
Anlage 20a

24/27



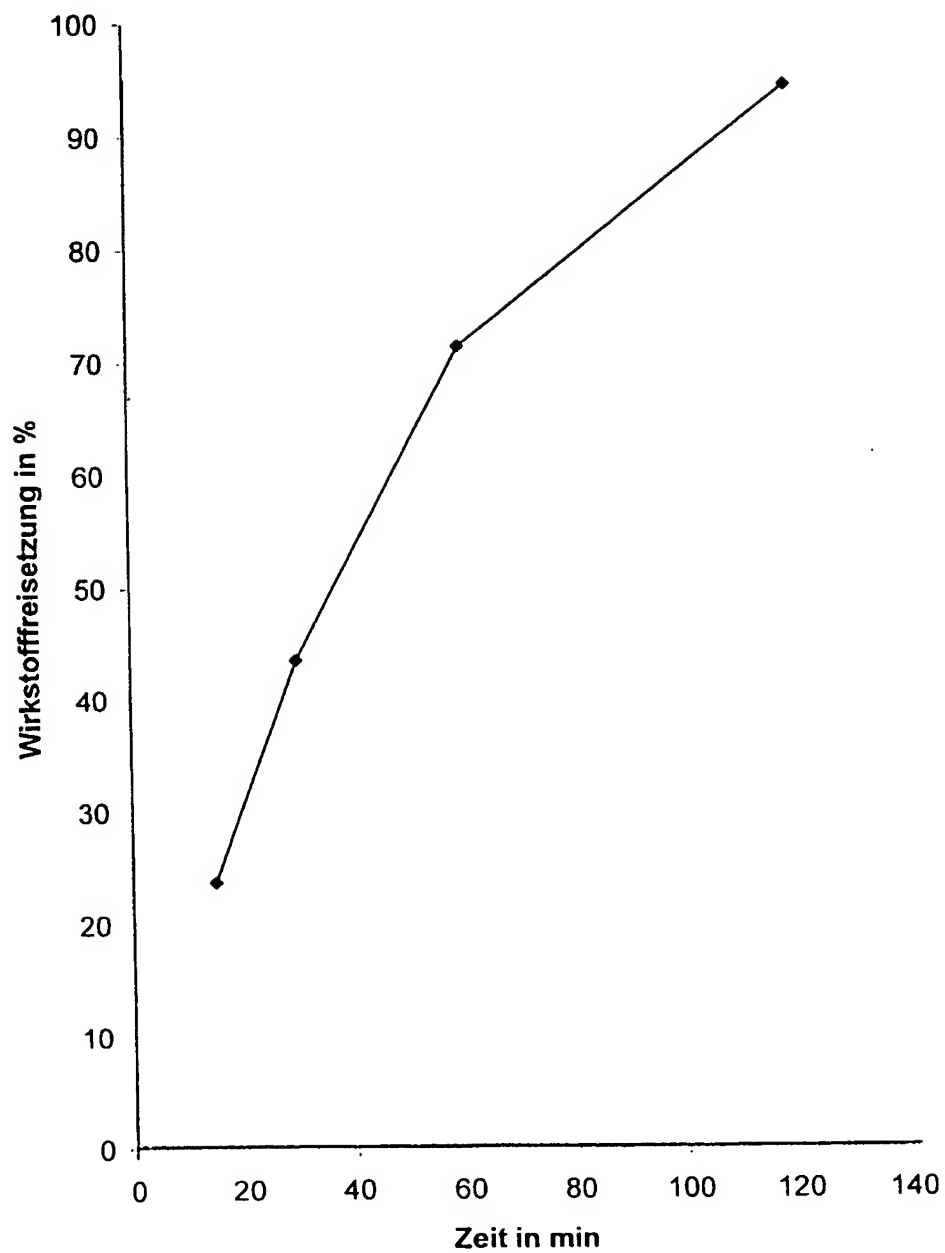
Anlag 20b

25/27



Anlag 21 a

26/27



Anlag 21 b

27/27

